ÖSTERREICHISCHE AKADEMIE DER WISSENSCHAFTEN
MATHEMATISCH-NATURWISSENSCHAFTLICHE KLASSE

MONATSHEFTE FÜR CHEMIE

UND VERWANDTE TEILE ANDERER WISSENSCHAFTEN

HERAUSGEGEBEN VON
L. EBERT G. F. HÜTTIG F. WESSELY

SCHRIFTLEITUNG
F. GALINOVSKY

84. BAND, 5. HEFT
MIT 38 TEXTABBILDUNGEN
(AUSGEGEBEN AM 15. OKTOBER 1953)

UNIVERSITY OF HAWAII LIBRARY
Serial Records
2550 The Mall
Honolulu, Hawaii 96822

WIEN
SPRINGER-VERLAG
1953

Mh. Chem.

Die Österreichische Akademie der Wissenschaften
Mathematisch-Naturwissenschaftliche Klasse
Sitzungstage:
22. X., 5. u. 19. XI., 3. u. 17. XII. 1953

Monatshefte für Chemie

1. Die Zeitschrift erscheint in einzelnen Heften, am 15. II., 15. IV., 15. VI., 15. VIII., 15. X. und 15. XII.; die während eines Jahres erschienenen Hefte bilden einen Band. Der Preis eines Heftes richtet sich nach Umfang und Herstellungskosten.

2. Als Beiträge kommen nur Originalarbeiten bis zu höchstens 20 Druckseiten in Betracht. Jeder Arbeit soll eine kurze Inhaltsangabe (bis zu 15 Zeilen) vorangestellt sein. Das Institut, aus dem die Arbeit stammt, oder die Adresse des Verfassers muß genannt sein. Polemische Arbeiten werden nur aufgenommen, insoweit sie tatsächliche Richtigstellungen enthalten.

3. Der Text soll so kurz als nur möglich gefaßt sein; Abbildungen, Tabellen sind auf das Äußerste zu beschränken, chemische und mathematische Formeln sind möglichst raum- und zeilensparend zu gestalten. Den Titel bitten wir von vorneherein in der in den Mh. üblichen Form zu schreiben, Zitate nach dem Muster: Mh. Chem. **80**, 233 (1949). Zweckmäßige Verwendung von Kleindruck, besonders für experimentelle Teile, gute Textierung von Abbildungen und Tabellen hilft Raum sparen.

4. Alle Manuskripte sind an den Schriftleiter Prof. Dr. *F. Galinovsky*, Wien IX, Währingerstraße 38 (A 11-5-14 und A 11-5-15) zu senden, der den Tag des Posteinganges bestätigt; dagegen sind alle geschäftlichen Mitteilungen an den Springer-Verlag, Wien I, Mölkerbastei 5, Tel. U 26-5-60 Serie, Telegrammadresse: Springerbuch Wien, zu richten.

Die Herausgeber prüfen die Manuskripte und entscheiden über die Aufnahme. Die Drucklegung erfolgt in der Reihenfolge des Einlaufs, insoweit die Korrekturen pünktlich erledigt werden (s. Ziff. 7).

5. Kurze Mitteilungen (bis zu 4 Druckseiten), die als solche zu bezeichnen sind, werden, sofern ihr Inhalt ein besonders rasches Erscheinen rechtfertigt, außerhalb der normalen Reihenfolge in das jeweils nächste Heft aufgenommen. Für Prüfung und Aufnahme gilt sonst Ziff. 4.

6. Grundsätzlich werden nur Arbeiten aufgenommen, die nirgends vorher, weder im Inland noch im Ausland veröffentlicht worden sind; der Autor verpflichtet sich, eine in den Mh. Chem. gedruckte Arbeit auch nachträglich nicht anderswo zu veröffentlichen. Mit der Annahme des Manuskriptes geht das ausschließliche Verlagsrecht für alle Sprachen und Länder an den Verlag über. Es ist ferner nur mit ausdrücklicher Genehmigung des Verlages gestattet, photographische Vervielfältigungen, Mikrofilme u. ä. von Heften der Zeitschrift, einzelnen Beiträgen oder von Teilen daraus, z. B. Abbildungen oder Tabellen, herzustellen.

7. Die Verfasser erhalten die Umzeichnungen der Abbildungen und eine Fahnenkorrektur. Die Umzeichnungen sind beschleunigt zu korrigieren; die Fahnenkorrektur ist mit den eingeklebten Ätzabzügen der Abbildungen und dem Manuskript an den Verlag zurückzusenden. Unpünktlichkeit einzelner Autoren in der Erledigung von Korrekturen darf die regelmäßige Ausgabe der Hefte nicht stören: verspätet einlaufende Korrekturen können daher die Einreihung der Arbeit in das nächste Heft zur Folge haben. Korrekturen, die von nachträglichen Änderungen des Manuskripttextes herrühren und 10% der Satzkosten überschreiten, werden dem Autor in Rechnung gestellt. Revisionen werden grundsätzlich nicht geliefert.

8. Die Verfasser erhalten 75 Sonderdrucke unentgeltlich. Bis zur Gesamtzahl von 125 werden Sonderdrucke nur dann geliefert, wenn sie beim Verlag bei der Rücksendung der Fahnen bestellt wurden; die Kosten hiefür sind dort im eigenen Interesse vorher zu erfragen.

9. Zur raschen Veröffentlichung ihrer Arbeiten können die Autoren durch möglichst knappe Fassung der Texte selbst am wirkungsvollsten beitragen.

Die Herausgeber und die Schriftleitung behalten sich ausschließlich das Recht vor, die von ihnen für nötig erachteten Kürzungen und Änderungen in den Texten vorzunehmen, sowie gegebenenfalls die Zusammenfassung mehrerer kürzerer Mitteilungen verwandten Inhalts zur Ersparung von Raum vorzuschlagen.

Herausgeber, Schriftleitung und Verlag

Inhaltsverzeichnis

84. Band / 5. Heft

Physikalische, anorganische und analytische Chemie.

Seite

Kohl, W. und **A. Klemenc.** Glimmlichtelektrolyse. XXVI. 1053

Maschka, A. Eine kinetische Methode zur Bestimmung der Hydrolysenkonstanten von Nitrosylverbindungen 853

Fortsetzung auf der III. Umschlagseite

Kinetik und Mechanismus der Diazotierung. V[1].

Reaktion von Ammoniumion mit salpetriger Säure in stark salzsauren Lösungen.

Von

H. Schmid[2] und R. Pfeifer.

Aus dem Institut für Anorganische und Analytische Chemie der Technischen Hochschule Wien[3] und dem Institute of Chemical Technology of the University Alexandria.

Mit 1 Abbildung.

(Eingelangt am 29. Mai 1953. Vorgelegt in der Sitzung am 11. Juni 1953.)

Es wurde das Geschwindigkeitsgesetz der Reaktion von Ammoniumion mit salpetriger Säure in salzsaurer Lösung der Konzentration 1 bis 8 Mol pro Liter untersucht und in Übereinstimmung mit dem von *H. Schmid* und *R. Pfeifer* im Jahre 1938 aufgestellten Zeitgesetz gefunden.

H. Schmid und *R. Pfeifer*[4] fanden, daß die Reaktion

$$NH_4^+ + HNO_2 = N_2 + 2\,H_2O + H^+$$

durch Chlorion und Bromion katalysiert wird und daß das Zeitgesetz dieser Katalysen das gleiche ist, das *H. Schmid* und *G. Muhr* und

---

[1] Kinetik und Mechanismus der Diazotierung. IV: *H. Schmid* und *A. Woppmann*, Mh. Chem. **83**, 346 (1952). Folgende Veröffentlichungen, die die Kinetik der Diazotierung zum Gegenstande haben, sind als I bis III zu betrachten: I. *H. Schmid* und *G. Muhr*, Über den Mechanismus der Diazotierung, Ber. dtsch. chem. Ges. **70**, 421 (1937). — II. *H. Schmid*, Über katalytisch-polare Stoffe, Z. Elektrochem. **43**, 626 (1937). — III. *H. Schmid*, Kinetische Methode der Substitution, ein Verfahren zur Ermittlung besonders kurzlebiger Zwischenstoffe, Atti X Congr. int. Chim., Roma, II, 484 (1938). —

[2] Derzeit University Alexandria, Ägypten.

[3] In diesem Institute wurde die Dissertation von *R. Pfeifer* 1937 bis 1939 durchgeführt.

[4] Siehe 1, III.

V. Schubert[5] für die Chlorion- und Bromionkatalyse der aromatischen Diazotierung ermittelten. Demnach ergab sich folgende Geschwindigkeitsgleichung für die Halogenionkatalyse des Umsatzes zwischen Ammoniumion und salpetriger Säure:

$$\frac{d(N_2)}{dt} = k\,[NH_4^+]\,[HNO_2]\,[Hlg^-]. \qquad (1)$$

Der Reaktionsmechanismus, der zu dieser Geschwindigkeitsgleichung führt, wurde von *H. Schmid* und *A. Woppmann*[1] auf Grund der zitierten Arbeiten von *H. Schmid* und Mitarbeitern im Sinne der Anschauung von *L. P. Hammett* und *M. J. S. Dewar*[6] diskutiert.

Das Reaktionsschema ist im vorliegenden Falle:

$$HNO_2 + H^+ + Hlg^- \rightleftarrows NOHlg + H_2O,$$

$$K_1 = \frac{a_{NOHlg} \cdot a_{H_2O}}{a_{HNO_2} \cdot a_{H^+} \cdot a_{Hlg^-}},$$

$$NH_4^+ \rightleftarrows NH_3 + H^+, \qquad K_2 = \frac{a_{NH_3} \cdot a_{H^+}}{a_{NH_4^+}},$$

$$NH_3 + NOHlg \xrightarrow{\varkappa'} NH_2NO + H^+ + Hlg^-\,[7],$$

$$NH_2NO \rightarrow HN_2OH,$$

$$HN_2OH \rightarrow HN_2^+ + OH^-,$$

$$OH^- + H^+ \rightleftarrows H_2O,$$

$$HN_2^+ \rightarrow N_2 + H^+.$$

Bereits im Jahre 1938[4] wurden die Versuche bis zur ionalen Konzentration 8 veröffentlicht, die bei Variation der Konzentrationen von Ammoniumion, salpetriger Säure, Chlorion und Wasserstoffion bei konstanter ionaler Konzentration zur Geschwindigkeitsgleichung (1) führten. Die Versuchsresultate wurden in der Weise gewonnen, daß der Reaktionsfortschritt am Volumen des entwickelten Stickstoffs gemessen wurde. Nachdem Stickoxyd die Zersetzung der salpetrigen Säure außerordentlich hemmt[8], wurde die Reaktionslösung in Stickoxydatmosphäre geschüttelt. Stickoxyd war in einem derartigen Ausmaße zugegen, daß der Stickoxyddruck durch die entwickelte Stickstoffmenge nicht wesentlich herabgesetzt wurde. Reaktionstemperatur

[5] Siehe 1, I und 1, II.

[6] *L. P. Hammett*, Physical Organic Chemistry, S. 294, New York and London, Mc Graw-Hill Book Company (1940). — *M. J. S. Dewar*, The Electronic Theory of Organic Chemistry, S. 181, Oxford, Clarendon Press (1949).

[7] NO^+ tritt in das Amin ein, während gleichzeitig ein Proton vom Amin an Wasser abgegeben wird.

[8] *E. Abel* und *H. Schmid*, Z. physik. Chem. **134**, 279 (1928).

war 25° C. Unter diesen Umständen ist salpetrige Säure bis zu 0,01 Mol pro Liter praktisch stabil. Diese Methode, die das erste Mal bei der Kinetik der Salpetrigsäurezersetzung[8] angewendet wurde, hat sich bei zahlreichen Salpetrigsäurereaktionen des Instituts für physikalische Chemie der technischen Hochschule in Wien[9] sehr gut bewährt[10]. Bei entsprechend hoher Schüttelgeschwindigkeit sind die kinetischen Meßresultate unabhängig von der Schüttelgeschwindigkeit; es ist dann die Gewähr gegeben, daß die Reaktionsgeschwindigkeit und nicht die Geschwindigkeit der Stickstoffevasion aus der Lösung gemessen wurde[11].

In der vorliegenden Publikation werden diejenigen Versuchsergebnisse veröffentlicht, die die Verfasser seinerzeit[3] bei hohen Salzsäurekonzentrationen gefunden haben.

Wie Abb. 1 zeigt[12], geht die Reaktionsgeschwindigkeit in Abhängigkeit von der Salzsäurekonzentration durch ein Maximum. Die Verfasser machten schon im Jahre 1939 für das Zustandekommen des Maximums das Nitrosylchlorid verantwortlich[13], werteten aber die Versuchsergebnisse noch nicht aus, da eine von diesen Versuchen unabhängige Bestimmung des Gleichgewichtes zwischen Nitrosylchlorid, salpetriger Säure und Salzsäure damals nicht vorlag. Dieser Befund war der Anlaß zur photometrischen Bestimmung des Gleichgewichtes zwischen Nitrosylchlorid, salpetriger Säure und Salzsäure von *H. Schmid* und *A. Maschka*[14].

Daß es zur Ausbildung eines Geschwindigkeitsmaximums kommt, ist im Zusammenhalt der Gl. (1) mit dem Nitrosylchloridgleichgewicht evident. Bei niedrigem Salzsäuregehalt bewirkt eine Vermehrung der Salzsäurekonzentration infolge der Vergrößerung der Chlorionkonzentration eine Geschwindigkeitssteigerung, bei höherem Salzsäuregehalt, bei dem das Gleichgewicht nahezu ganz auf Seite des Nitrosylchlorids liegt und die Konzentration der salpetrigen Säure klein ist, bewirkt eine

[9] Siehe *H. Schmid*, „Zwischenreaktionen", Handbuch der Katalyse, Bd. II. Herausgegeben von *G. M. Schwab*. Springer-Verlag, Wien (1940).

[10] *A. Maschka* gibt in seiner Veröffentlichung im gleichen Hefte der Monatshefte lediglich eine ausführlichere Beschreibung dieser Methode. *A. Maschka* hat dem einen von uns *(H. Schmid)* die Manuskripte seiner beiden Arbeiten, welche unseren Mitteilungen V und VI folgen. in ihrer ursprünglichen Fassung zur Einsichtnahme übergeben.

[11] Siehe Zusammenstellung der Versuchsresultate: Vers. 6 bei Schüttelgeschwindigkeit 120 Stöße pro Min., Vers. 6a 124 Stöße pro Min., Vers. 16 180 Stöße pro Min.

[12] Entnommen aus der Dissertation von *R. Pfeifer*, Technische Hochschule Wien (1939).

[13] So heißt es in der Dissertation von *R. Pfeifer* (Anm. 12) auf S. 125: „Bei der Nachprüfung des Einflusses, den Salzsäure von noch höherer Konzentration [$(Cl^-) = 8$] ausübt, stellte sich heraus, daß die starke Reaktionsbeschleunigung wieder zurückgeht. Die Ursache dieser Störung ist offenbar in der Bildung von Nitrosylchlorid zu suchen."

[14] *H. Schmid* und *A. Maschka*, Z. physik. Chem., Abt. B 49, 171 (1941).

weitere Erhöhung der Salzsäurekonzentration eine nur geringe Erhöhung der Chlorionkonzentration im Vergleich zu der großen Verminderung der Salpetrigsäurekonzentration infolge Bildung von Nitrosylchlorid und damit eine Verkleinerung der Reaktionsgeschwindigkeit.

Auch nach dem eingangs zitierten Reaktionsmechanismus ist das Zustandekommen maximaler Reaktionsgeschwindigkeit leicht verständlich. Bei niedrigem Salzsäuregehalt überwiegt bei Vermehrung der

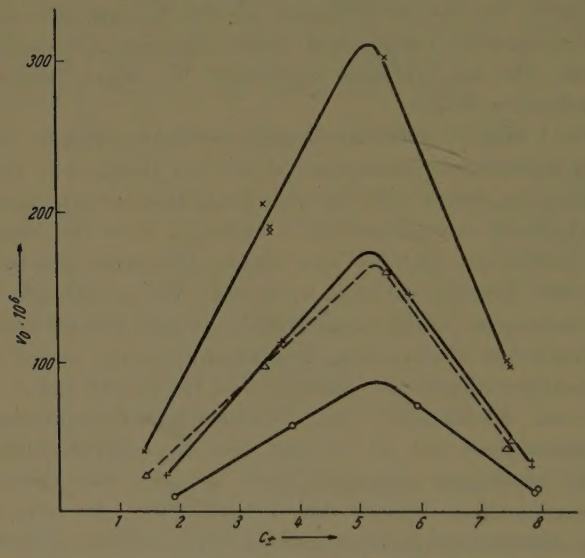


Abb. 1.

×	△	+	○
$(NH_4Cl) = 1{,}00$	$(NH_4Cl) = 1{,}00$	$(NH_4Cl) = 0{,}50$	$(NH_4Cl) = 0{,}25$
$(NaNO_2) = 0{,}01$	$(NaNO_2) = 0{,}005$	$(NaNO_2) = 0{,}01$	$(NaNO_2) = 0{,}01$

Salzsäurekonzentration die Zunahme des Nitrosylchloridgehaltes über die Abnahme der Konzentration des freien Ammoniaks, da die Konzentration des Nitrosylchlorids mit der Wasserstoffion- und Chlorionkonzentration ansteigt, während der Gehalt an freiem Ammoniak nur mit der Wasserstoffionkonzentration abnimmt. Bei hohem Salzsäuregehalt nimmt hingegen die Konzentration des Nitrosylchlorids bei weiterer Vermehrung des Salzsäuregehaltes infolge des nahezu gänzlichen Umsatzes der salpetrigen Säure zu Nitrosylchlorid nur mehr verschwindend zu, während die Konzentration des freien Ammoniaks durch Steigerung des Säuregehaltes nach wie vor stark abnimmt.

[15] Veröffentlichung dieser Arbeit erfolgt in nächster Zeit.

[16] Diplomarbeit von *J. Kund* an der Technischen Hochschule Wien, abgeschlossen am 18. XI. 1938.

Nach den Untersuchungen der Verfasser geht die Geschwindigkeit der Reaktion zwischen Glyciniumion und salpetriger Säure in salzsaurer Lösung in analoger Weise durch ein Maximum[15]. Des weiteren fanden *H. Schmid* und *J. Kund* im Jahre 1938[16], daß die Geschwindigkeit der Reaktion zwischen Ammoniumion und salpetriger Säure in schwefelsaurer Lösung in Abhängigkeit von der Schwefelsäurekonzentration durch ein Maximum geht. Auch die jetzt abgeschlossenen Untersuchungen von *H. Schmid* und *E. Hallaba*[15] über die Diazotierung des Anilins in salzsaurer und in schwefelsaurer Lösung zeigen, daß die Reaktionsgeschwindigkeit in Abhängigkeit von der Säurekonzentration ein Optimum aufweist. Ist es in salzsaurer Lösung das Nitrosylchlorid, so ist es natürlich in schwefelsaurer Lösung die Nitrosylschwefelsäure, die für das Zustandekommen maximaler Reaktionsgeschwindigkeit verantwortlich zu machen ist.

Die vorliegenden Versuchsresultate werden nun mit Hilfe des von *H. Schmid* und *A. Maschka* bestimmten Nitrosylchloridgleichgewichtes kinetisch ausgewertet.

A. Maschka wertet in seiner Veröffentlichung im gleichen Hefte seine kinetischen Meßergebnisse, die eine Reproduktion unserer im Jahre 1938 gewonnenen Resultate darstellen, in der Weise aus, daß er daraus die Gleichgewichtskonstante der Reaktion

$$HNO_2 + H^+ + Cl^- \rightleftarrows NOCl + H_2O$$

berechnet, die schon *H. Schmid* und *A. Maschka*[14] auf direktem Wege genau bestimmt haben.

Der von ihm angewendeten Methode liegt die Idee zugrunde, vorgelagerte Gleichgewichte aus kinetischen Daten zu berechnen, eine Idee, die *H. Schmid* in seiner Abhandlung „Thermodynamik der Zwischenreaktionen"[17] bereits im Jahre 1936 entwickelt hat. *H. Schmid* schreibt in dieser Abhandlung: „Die Konstante eines derartigen Gleichgewichtes kann auf rein kinetischem Weg ermittelt werden" und diskutiert von diesem Gesichtspunkte aus ein einfaches Reaktionsschema. Bei der Reaktion zwischen Ammoniumion und salpetriger Säure in salzsaurer Lösung ist

$$HNO_2 + H^+ + Cl^- \rightleftarrows NOCl + H_2O$$

vorgelagertes Gleichgewicht und NOCl Zwischensubstanz. Sobald der Gehalt an Nitrosylchlorid mit dem Gehalte an salpetriger Säure kommensurabel wird, wenn also die analytische Konzentration des Reaktionspartners nicht mehr identisch mit seiner wirklichen Konzentration ist, kann die Konzentration des Nitrosylchlorids und damit das Nitrosylchloridgleichgewicht aus der Reaktionsgeschwindigkeit berechnet

[17] *H. Schmid*, Z. Elektrochem. **42**, 579 (1936).

werden. Ist eine direkte Messung des Gleichgewichtes — wie im Falle der Nitrosylchloridbildung aus salpetriger Säure und Salzsäure — möglich, so wird man schon im Hinblick auf die Genauigkeit zur direkten Ermittlung des Gleichgewichtes greifen.

Die kinetisch ausgewerteten Versuchsresultate sind in den nachfolgenden 5 Tabellen wiedergegeben.

In diesen bedeuten die rundgeklammerten Symbole die analytischen Konzentrationen, die eckiggeklammerten die wirklichen Konzentrationen in Molen pro Liter Lösung, j die ionale Konzentration, wobei die Konzentrationen der Ionen pro Liter Lösung eingesetzt sind. v_0 ist die durch Extrapolation auf die Zeit 0 ermittelte Anfangsgeschwindigkeit der Reaktion in Molen entwickelten Stickstoffs pro Liter Lösung pro Min. bei der Reaktionstemperatur 25° C. $c_\pm$ bedeutet $\sqrt{[H^+]\,[Cl^-]}$, $m_\pm$ die Molalität der Salzsäure in Molen pro 1000 g Wasser, die $c_\pm$ Molen Salzsäure pro Liter Lösung entspricht. γ ist der Aktivitätskoeffizient der Salzsäure[18] von der Molalität $m_\pm$, a_{H_2O} die Aktivität des Wassers[18], $[HNO_2]$ die wirkliche Konzentration der salpetrigen Säure, die im Gleichgewichte mit Nitrosylchlorid, Wasserstoffion und Chlorion steht.

Vers. 18 wird als Beispiel für die Berechnung der wirklichen Konzentration der salpetrigen Säure im nachfolgenden erläutert:

Die bei hoher Salzsäurekonzentration im Anfange der Reaktion entwickelte Gasmenge setzt sich aus der durch die Reaktion entwickelten Stickstoffmenge und der Nitrosylchloridgasmenge zusammen, die mit dem Nitrosylchlorid in der Lösung im Gleichgewichte steht.

Zunahme des Gasvolumens in den ersten 5 Min. 10,1 ccm bei 20,3° C und Gasdruck 744 mm Hg, daher entwickelte Gasmenge: $413 \cdot 10^{-6}$ Mole.

Stickstoffentwicklung pro 5 Min. aus 200 ccm Lösung durch Extrapolation auf die Zeit $t = 0$ gewonnen: $145 \cdot 10^{-6}$ Mole. Daher Nitrosylchloridgas entwickelt pro 200 ccm Lösung: $268 \cdot 10^{-6}$ Mole. Nitrosylchloridgas entwickelt pro Liter Lösung: $1340 \cdot 10^{-6}$ Mole. Analytische Konzentration der salpetrigen Säure in Lösung ursprünglich

$$(HNO_2) = 1{,}00 \cdot 10^{-2}.$$

Nach Einstellung des Nitrosylchloridgleichgewichtes zwischen Gasraum und Lösung

$$(HNO_2)_{corr} = 1{,}00 \cdot 10^{-2} - 0{,}134 \cdot 10^{-2} = 0{,}866 \cdot 10^{-2}.$$

Aus der Beziehung

$$(HNO_2)_{corr} = [HNO_2] + [NOCl]$$

und dem von *H. Schmid* und *A. Maschka* bestimmten Gleichgewicht bei 25° C:

---

[18] *M. Randall* und *L. E. Young*, J. Amer. Chem. Soc. **50**, 989 (1928).

$$\frac{[HNO_2]\, a_{HCl}}{[NOCl]\, a_{H_2O}} = 880^{19}$$

errechnet sich die wirkliche Konzentration der salpetrigen Säure

$$[HNO_2] = \frac{880\,(HNO_2)_{corr}\, a_{H_2O}}{\gamma^2 m_{\pm}^{\ 2} + 880\, a_{H_2O}} = \frac{880 \cdot 0{,}866 \cdot 10^{-2} \cdot 0{,}628}{3{,}9^2 \cdot 6{,}64^2 + 880 \cdot 0{,}628} = 0{,}0039.$$

Für die Aktivität der Salzsäure wird die der Salzsäure von der Konzentration $c_{\pm} = \sqrt{[H^+]\,[Cl^-]}$ eingesetzt[20].

Da bei den vorliegenden Versuchen der Gasraum des Schüttelgefäßes 570 ccm war, ergab sich für den Vers. 18 der Partialdruck des Nitrosylchloridgases zu

$$p = \frac{268 \cdot 10^{-6} \cdot 0{,}082 \cdot 298}{0{,}57} = 0{,}0115$$

und damit der *Henry*sche Koeffizient

$$\varkappa = \frac{0{,}0115}{0{,}00476} = 2{,}42.$$

H. Schmid und *K. Ableidinger*[21] fanden für den *Henry*schen Koeffizienten des Nitrosylchlorids bei 5 n HCl 2,36 und für 7 n HCl 2,43.

Für die Berechnung zweier nachfolgend veröffentlichter Versuche von *A. Maschka* von gleicher ionaler Konzentration wie Vers. 18, bei denen Salzsäure teilweise durch Lithiumchlorid ersetzt wurde, verwendeten wir denselben *Henry*schen Koeffizienten für Nitrosylchlorid.

Zunächst berechneten wir die Konzentration der salpetrigen Säure ohne Berücksichtigung der Verteilung des Nitrosylchlorids zwischen Gasraum und Lösung nach der obigen Beziehung:

$$[HNO_2]_1 = \frac{880\,(HNO_2)\, a_{H_2O}}{\gamma^2 m_{\pm}^{\ 2} + 880\, a_{H_2O}} = \frac{880 \cdot 0{,}01 \cdot 0{,}67}{3{,}34^2 \cdot 4{,}63^2 + 880 \cdot 0{,}67} = 0{,}00713.$$

Der Aktivitätskoeffizient der Salzsäure in Salzsäure-Lithiumchlorid-Mischungen findet sich in der Veröffentlichung von *J. E. Hawkins*[22]. In vorliegendem Falle ist die Summe der Mole Salzsäure und Lithiumchlorid pro Liter 5,35. Es wird die Annahme gemacht, daß diesem Betrag eine Molalität 6,03 pro 1000 g Wasser entspricht, ebenso wie Salzsäure von der Konzentration 5,35 eine Molalität von 6,03 hat. Es

[19] Wie die Verfasser darlegten, kann an Stelle des Aktivitätsquotienten $\frac{a_{HNO_2}}{a_{NOCl}}$ der Konzentrationsquotient $\frac{[HNO_2]}{[NOCl]}$ gesetzt werden.

[20] Ein wesentlicher Einfluß des Ammoniumions in den verwendeten Konzentrationen auf die Aktivität der Salzsäure ist aus den gewonnenen Versuchsresultaten nicht zu ersehen.

[21] Siehe *H. Schmid* und *G. Lukk*, Ber. dtsch. chem. Ges. **75**, 2030 (1942) und Dissertation *K. Ableidinger*, Technische Hochschule Wien (1941). Veröffentlichung erfolgt später.

[22] *J. E. Hawkins*, J. Amer. Chem. Soc. **54**, 4480 (1932).

Tabelle

Versuchsnummer	(NH_4Cl)	$(NaNO_2)$	(HCl)	$[NH_4^+]$	$[Cl^-]$	$[H^+]$	j	$v_0 \cdot 10^6$
30	0,25	0,0100	1,76	0,25	2,01	1,75	4,0	10,5
29	0,50	0,0100	1,53	0,50	2,03	1,52	4,0	24
1a	1,00	0,0100	1,02	1,00	2,02	1,01	4,0	41
3	1,00	0,0050	1,02	1,00	2,02	1,02	4,0	24
27	0,25	0,0100	3,73	0,25	3,98	3,72	8,0	59
26	0,50	0,0100	3,48	0,50	3,98	3,47	8,0	113
6	1,00	0,0100	3,06	1,00	4,06	3,05	8,1	189
6a	1,00	0,0100	2,96	1,00	3,96	2,95	7,9	205
16[23]	1,00	0,0100	3,06	1,00	4,06	3,05	8,1	196
28	1,00	0,0050	2,98	1,00	3,98	2,97	8,0	98
19	0,25	0,0100	5,78	0,25	6,03	5,77	12,0	72
18	0,50	0,0100	5,60	0,50	6,10	5,59	12,2	145
17	1,00	0,0100	4,97	1,00	5,97	4,96	11,9	302
20	1,00	0,0050	4,97	1,00	5,97	4,97	11,9	160
24	0,25	0,0100	7,74	0,25	7,99	7,73	16,0	13,5
24a	0,25	0,0100	7,78	0,25	8,03	7,77	16,0	15
23	0,50	0,0100	7,55	0,50	8,05	7,54	16,1	33
23a	0,50	0,0100	7,55	0,50	8,05	7,54	16,1	30
22	1,00	0,0100	6,94	1,00	7,94	6,93	15,9	100
22a	1,00	0,0100	7,00	1,00	8,00	6,99	16,0	97
25	1,00	0,0050	6,94	1,00	7,94	6,94	15,9	42
25a	1,00	0,0050	7,00	1,00	8,00	7,00	16,0	48

Tabelle 2.

Versuchsnummer	(NH_4Cl)	$(NaNO_2)$	(HCl)	(NaCl)	$[NH_4^+]$	$[Cl^-]$	$[H^+]$	$[Na^+]$	j	$v_0 \cdot 10^6$
1a	1,00	0,0100	1,02	—	1,00	2,02	1,01	0,01	4,0	41
4	1,00	0,0100	0,102	0,90	1,00	2,00	0,092	0,91	4,0	41
5	0,50	0,0100	1,02	0,50	0,50	2,02	1,01	0,50	4,0	21

Tabelle

Versuchsnummer	(NH_4Cl)	$(NaNO_2)$	(HCl)	(LiCl)	$[NH_4^+]$	$[Cl^-]$	$[H^+]$	$[Na^+]$	$[Li^+]$	j
18	0,50	0,0100	5,60	—	0,50	6,10	5,59	0,01	—	12,2
44 *(Maschka)*	0,50	0,0100	3,10	2,25	0,50	5,85	3,1	0,01	2,25	11,7
39 *(Maschka)*	0,50	0,0100	3,11	2,68	0,50	6,29	3,1	0,01	2,68	12,6

[23] Schüttelgeschwindigkeit 180 Stöße pro Min., übrige Versuche Schüttelgeschwindigkeit 120 Stöße pro Min. Schüttelgefäß 770 ccm, Volumen der Lösung 200 ccm.

1.

$c_\pm$	$m_\pm$	γ	a_{H_2O}	$(HNO_2)_{corr}$	$[HNO_2]$	$k = \frac{v_0\, a_{H_2O}}{[NH_4^+]\,[Cl^-]\,[HNO_2]}$
1,88	1,96	1,0	0,921	—	0,0100	0,0019
1,76	1,83	0,98	0,926	—	0,0100	0,0022
1,43	1,48	0,90	0,942	—	0,0100	0,0019
1,43	1,48	0,90	0,942	—	0,0050	0,0022
3,84	4,16	1,86	0,793	—	0,00914	0,0051
3,72	4,02	1,78	0,802	—	0,00928	0,0049
3,52	3,78	1,66	0,817	—	0,00945	0,0040
3,42	3,67	1,60	0,823	—	0,00955	0,0045
3,52	3,78	1,66	0,817	—	0,00945	0,0042
3,45	3,70	1,62	0,822	—	0,00475	0,0043
5,90	6,75	4,04	0,620	0,00857	0,00362	0,0082
5,83	6,64	3,9	0,628	0,00866	0,0039	0,0077
5,44	6,16	3,38	0,661	0,00905	0,00518	0,0065
5,44	6,15	3,37	0,663	0,0047	0,00273	0,0065
7,85	9,38	8,9	0,450	0,00897	0,00048	0,0063
7,9	9,46	9,1	0,446	0,00904	0,00046	0,0073
7,79	9,31	8,72	0,455	0,00896	0,00051	0,0073
7,79	9,31	8,72	0,455	0,00892	0,00051	0,0067
7,41	8,79	7,48	0,485	0,00836	0,00075	0,0081
7,46	8,84	7,6	0,482	0,00964	0,00083	0,0070
7,42	8,80	7,5	0,48	0,00446	0,00039	0,0065
7,48	8,88	7,68	0,479	0,00498	0,00042	0,0069

wird also der Aktivitätskoeffizient der Salzsäure der Tabelle von *Hawkins* für die Gesamtmolalität 6 entnommen. Die Aktivität des Wassers wird der einer salzsauren Lösung von der Molalität 6,03 gleichgesetzt.

Die weitere Berechnung ergibt

$$[NOCl]_1 = 0{,}01 - 0{,}00713 = 0{,}00287,$$

$$p_{NOCl} = 2{,}42 \cdot 0{,}00287 = 0{,}00695.$$

3.

$v_0 \cdot 10^6$	$c_\pm$	$m_\pm$	γ	a_{H_2O}	$(HNO_2)_{corr}$	$[HNO_2]$	$\frac{v_0 \cdot a_{H_2O}}{[NH_4^+]\,[Cl^-]\,[HNO_2]}$
145	5,83	6,64	3,9	0,628	0,00866	0,0039	0,0077
193	4,25	4,63	3,34	0,67	0,00898	0,00638	0,0069
214	4,41	4,80	3,86	0,63	0,00871	0,00539	0,0079

Bei vorliegendem Versuch war das Volumen der Lösung 100 ccm, das des Gasraumes 400 ccm, daher errechnen sich die Mole Nitrosylchlorid im Gasraume

Tabelle

Versuchs-nummer	(NH_4Cl)	$(NaNO_2)$	(HCl)	(H_2SO_4)	(Na_2SO_4)	$[NH_4^+]$	$[Cl^-]$
15	1,00	0,0100	1,02	1,02	1,00	1,00	2,02
6	1,00	0,0100	3,06	—	—	1,00	4,06

$$n = \frac{0{,}00695 \cdot 0{,}4}{0{,}082 \cdot 298} = 1{,}14 \cdot 10^{-4}.$$

Mithin ergibt sich unter Berücksichtigung des Abwanderns von Nitrosylchlorid in den Gasraum

$$(HNO_2)_{corr\,1} = 0{,}00886,$$

$$[HNO_2]_2 = \frac{880 \cdot 0{,}00886 \cdot 0{,}67}{3{,}34^2 \cdot 4{,}63^2 + 880 \cdot 0{,}67} = 0{,}0063,$$

$$[NOCl]_2 = 0{,}00256.$$

Ein nochmaliger analoger Rechengang ergibt

$$(HNO_2)_{corr} = 0{,}00898,$$

$$[HNO_2] = 0{,}00638.$$

Bei dem 2. Salzsäure-Lithiumchlorid-Versuch wurde der Aktivitätskoeffizient der Salzsäure des Elektrolytgemisches dem der Salzsäure gleichgesetzt, deren Konzentration die Summe der Konzentrationen von Salzsäure und Lithiumchlorid des Elektrolytgemisches ist. Es wurde also der Aktivitätskoeffizient der Salzsäure von der Konzentration 5,79 bzw. von der Molalität 6,6 in die Berechnung eingesetzt. Daß diese Annahme näherungsweise zutrifft, ist aus der Veröffentlichung von *Hawkins* ersichtlich, wo die Aktivitätskoeffizienten der Salzsäure in Salzsäure-Lithiumchlorid-Mischungen bis zur Gesamtmolalität 6 verzeichnet sind.

Wie insbesondere die Vers. 1a und 15 zeigen, ist die Reaktionsgeschwindigkeit von der ionalen Konzentration beträchtlich abhängig. Bei Vermehrung der ionalen Konzentration von 4 auf 8 steigt die Reaktionsgeschwindigkeit auf das Doppelte. Die Variation der ionalen Konzentration bei gleichen Konzentrationen von Ammoniumion, Chlorion, Wasserstoffion und salpetriger Säure wurde mit Hilfe von Natriumbisulfat ermöglicht. Vers. 2 zeigt im Vergleich zu 1a, daß Bisulfat allein von der Konzentration 2 keinen nennenswerten Einfluß auf die Reaktionsgeschwindigkeit hat, daß also Bisulfat bis zu dieser Konzentration zur Variation der ionalen Konzentration geeignet ist. Bei höheren Konzentrationen von Schwefelsäure (Wasserstoffion und Bisulfation)

4.

[H+]	[HSO_4^-]	[Na+]	j	$v_0 \cdot 10^6$	a_{H_2O}	$\frac{v_0 \cdot a_{H_2O}}{[NH_4^+]\,[Cl^-]\,(HNO_2)}$ [24]
1,03	2,02	2,01	8,0	86	0,817	0,0035
3,05	—	0,01	8,1	189	0,817	0,0038

Tabelle 5.

Versuchsnummer	$((NH_4)_2SO_4)$	$(NaNO_2)$	(H_2SO_4)	$[NH_4^+]$	[H+]	$[HSO_4^-]$	j	$v_0 \cdot 10^6$
2	0,500	0,0100	1,53	1,00	1,02	2,03	4,06	1,7
31	0,500	0,0100	7,32	1,00	6,81	7,82	15,6	41

tritt hingegen, wie Vers. 31 zeigt, die Reaktion des Ammoniaks mit Nitrosylschwefelsäure[25] stark in Erscheinung.

Da die Reaktionsgeschwindigkeit von der ionalen Konzentration stark abhängig ist, darf der Einfluß der Konzentrationen der einzelnen Reaktionspartner auf die Reaktionsgeschwindigkeit nur bei gleicher ionaler Konzentration ermittelt werden. In Tabelle 1 werden für verschiedene Niveaus der ionalen Konzentration (4 bis 16) die Konzentrationen der Reaktionspartner Ammoniumion und salpetrige Säure variiert. Da der Term

$$\frac{v_0 \cdot a_{H_2O}}{[NH_4^+]\,[Cl^-]\,[HNO_2]}$$

in der letzten Kolumne der Tabelle 1 bei Variation der Konzentrationen von Ammoniumion und salpetrige Säure konstant ist, ist die Reaktionsgeschwindigkeit im ganzen untersuchten Konzentrationsbereiche proportional der Konzentration des Ammoniumions und der salpetrigen Säure.

Aus Tabelle 2 ist außer der Proportionalität der Reaktionsgeschwindigkeit mit der Ammoniumionkonzentration die Unabhängigkeit der Reaktionsgeschwindigkeit von der Wasserstoffionkonzentration zu ersehen. Tabelle 3, in der die zwei oben (S. 835) erwähnten Versuche von *A. Maschka* aufgenommen wurden, zeigt an der Konstanz des Terms

$$\frac{v_0 \cdot a_{H_2O}}{[NH_4^+]\,[Cl^-]\,[HNO_2]}$$

bei Variation der Wasserstoffionkonzentration, daß auch bei hohem Salzsäuregehalt, bei dem das Maximum der Reaktionsgeschwindigkeit

[24] Bei den Versuchen der Tabelle 4 ist (HNO_2) annähernd $[HNO_2]$.

[25] In Analogie zu dem eingangs aufgestellten Reaktionsmechanismus mit Nitrosylchlorid, wobei Nitrosylschwefelsäure an Stelle des Nitrosylchlorids gesetzt wird.

erreicht ist, die Reaktionsgeschwindigkeit *unabhängig* von der Wasserstoffionkonzentration ist. Die Vermutung von *A. Maschka*, daß eine Wasserstoffionkatalyse vorliegt, trifft also nicht zu. *A. Maschka* hat eben Wasserstoffion und Chlorion nicht einzeln variiert.

Tabelle 4 gibt im Zusammenhalt mit dem vorausgehenden Resultat Aufschluß, daß die Reaktionsgeschwindigkeit proportional der Chlorionkonzentration ist.

Wie die Tabellen zeigen, ist der Term

$$\frac{v_0 \cdot a_{H_2O}}{[NH_4^+]\,[Cl^-]\,[HNO_2]}$$

bei konstanter ionaler Konzentration konstant. Der Term entspricht dem eingangs erläuterten Reaktionsmechanismus, der im Sinne der *Brönsted*schen Theorie über die Einführung der Aktivitätskoeffizienten in die Geschwindigkeitsgleichung zu der Beziehung

$$k = \frac{v_0\, a_{H_2O}}{a_{NH_4^+} \cdot a_{Cl^-}\,[HNO_2]}$$

führt. Daß der Term

$$\frac{v_0\, a_{H_2O}}{[NH_4^+]\,[Cl^-]\,[HNO_2]}$$

bei Steigerung der Salzsäurekonzentration von zirka 1 bis 8 um mehr als das Dreifache steigt, ist offenbar auf die Vergrößerung des Aktivitätskoeffizienten des Ammoniumchlorids[26] in salzsaurer Lösung mit steigendem Salzsäuregehalte zurückzuführen.

Zusammenfassung.

1. Die von *H. Schmid* und *R. Pfeifer* im Jahre 1938 gewonnenen Versuchsresultate der Reaktion von Ammoniumion mit salpetriger Säure in Salzsäurelösungen der Konzentrationen 1 bis 8 Mol pro Liter wurden mit Hilfe des von *H. Schmid* und *A. Maschka* gemessenen Nitrosylchloridgleichgewichtes und der von *H. Schmid* und *K. Ableidinger* gemessenen Verteilung des Nitrosylchlorids zwischen Gasraum und Lösung kinetisch ausgewertet.

2. Die Reaktionsgeschwindigkeit in Abhängigkeit von der Salzsäurekonzentration geht durch ein Maximum.

3. Noch unveröffentlichte Versuche von *H. Schmid* und Mitarbeitern (*R. Pfeifer*, *J. Kund* und *Hallaba*) über die Reaktion zwischen Glycinium-ion und salpetriger Säure in salzsaurer Lösung, über die Reaktion zwischen Ammoniumion und salpetriger Säure in schwefelsaurer Lösung, über die Diazotierung von Anilin in salzsaurer und schwefelsaurer Lösung zeigen,

[26] Bezogen auf Konzentrationen.

daß auch bei diesen chemischen Umsätzen die Reaktionsgeschwindigkeit in Abhängigkeit von der Säurekonzentration durch ein Maximum geht.

4. Das Zustandekommen des Maximums wird aus der Geschwindigkeitsgleichung und dem Reaktionsmechanismus im Zusammenhalt mit dem Nitrosylchloridgleichgewicht (bzw. Nitrosylschwefelsäuregleichgewicht) erklärt.

5. Als Geschwindigkeitsgesetz ergab sich innerhalb des ganzen Salzsäurebereiches

$$\frac{d(N_2)}{dt} = \frac{k\, a_{NH_4^+}\, a_{Cl^-}\, [HNO_2]}{a_{H_2O}}.$$

6. Das Zeitgesetz entspricht dem Geschwindigkeitsgesetze, das *H. Schmid* und *R. Pfeifer* für niedrigere Salzsäure und Bromwasserstoffsäure-Konzentrationen im Jahre 1938 veröffentlichten und dem Geschwindigkeitsgesetze, das *H. Schmid, G. Muhr* und *V. Schubert* für die Chlorion- und Bromionkatalyse der Diazotierung von Anilin im Jahre 1937 aufstellten.

7. Der Reaktionsmechanismus ist auch in dem hohen Salzsäurebereich der gleiche wie der, den *H. Schmid* und *A. Woppmann* im Sinne der Anschauung von *L. P. Hammett* und *M. J. S. Dewar* für die Halogenionkatalyse der aromatischen, aliphatischen und anorganischen Diazotierung veröffentlichten.

Kinetik und Mechanismus der Diazotierung. VI.[1]

Reaktion von Glyciniumion mit salpetriger Säure in salzsaurer Lösung.

Von

H. Schmid[2] und R. Pfeifer.

Aus dem Institut für Anorganische und Analytische Chemie der Technischen Hochschule in Wien[3] und dem Institute of Chemical Technology of the University in Alexandria.

Mit 1 Abbildung.

(Eingelangt am 29. Mai 1953. Vorgelegt in der Sitzung am 11. Juni 1953.)

Es wurde das Geschwindigkeitsgesetz der Reaktion zwischen Glyciniumion und salpetriger Säure in salzsaurer Lösung der Konzentration 1 bis 8 Mol pro Liter untersucht und in Übereinstimmung mit dem von den Verfassern gefundenen Zeitgesetz der Chlorion- und Bromionkatalyse des Umsatzes zwischen Ammoniumion und salpetriger Säure und dem von *H. Schmid, G. Muhr* und *V. Schubert* ermittelten Geschwindigkeitsgesetze der Diazotierung von Anilin in salzsaurer bzw. bromwasserstoffsaurer Lösung gefunden.

---

[1] IV: *H. Schmid* und *A. Woppmann*, Mh. Chem. **83**, 346 (1952). — V: *H. Schmid* und *R. Pfeifer*, Mh. Chem. **84**, 829 (1953). — Folgende Veröffentlichungen, die die Kinetik der Diazotierung zum Gegenstande haben, sind als I bis III zu betrachten: I: *H. Schmid* und *G. Muhr*, Über den Mechanismus der Diazotierung, Ber. dtsch. chem. Ges. **70**, 421 (1937). — II: *H. Schmid*, Über katalytisch-polare Stoffe, Z. Elektrochem. **43**, 626 (1937). — III: *H. Schmid*, Kinetische Methode der Substitution, ein Verfahren zur Ermittlung besonders kurzlebiger Zwischenstoffe, Atti X Congr. int. Chim., Roma **II**, 484 (1938).

[2] Derzeit University Alexandria, Ägypten.

[3] *R. Pfeifer* führte die Dissertation 1937 bis 1938 in diesem Institut durch. Ebenso sind die Veröffentlichungen von *H. Schmid* und Mitarbeitern I, II, III, V aus dem gleichen Institute hervorgegangen, nachdem *H. Schmid* im Jahre 1935 vom Institute für Physikalische Chemie in das Institut für Anorganische und Analytische Chemie der Technischen Hochschule in Wien übergetreten ist.

H. Schmid und seine Mitarbeiter[1] (*G. Muhr*, *V. Schubert* und *R. Pfeifer*) fanden, daß die Chlorion- und Bromionkatalyse der aromatischen Diazotierung und der anorganischen Diazotierung durch die Geschwindigkeitsgleichung

$$v = k\,[A^+]\,[HNO_2]\,[Hlg^-]^4 \qquad (I)$$

gekennzeichnet ist.

In Ergänzung zu diesen Arbeiten wird in der vorliegenden Untersuchung über das Zeitgesetz der Halogenionkatalyse einer „aliphatischen" Diazotierung, der Chlorionkatalyse der Reaktion zwischen Glyciniumion und salpetriger Säure, berichtet.

Nach den eingehenden analytischen Untersuchungen von *A. T. Austin*[5] über die Einwirkung von salpetriger Säure auf Glyciniumion im Hinblick auf die *v. Slyke*-Bestimmung von Aminosäuren sind die großen Abweichungen von der Reaktion

$$^-OOC \cdot CH_2 \cdot NH_3^+ + HNO_2 \rightarrow HOOC \cdot CH_2 \cdot OH + N_2 + H_2O \qquad (II)$$

auf Nebenreaktionen zurückzuführen, die Kohlendioxyd und Stickoxydul entwickeln und dadurch eine größere Gasentwicklung verursachen, als der Reaktion (II) entspricht. Anlaß zu diesen Nebenreaktionen gibt das Nitrition und nicht die salpetrige Säure. Wie Versuche von *A. T. Austin* zeigen, tritt in stärker sauren Lösungen, wo die Konzentration des Nitritions eine geringe ist, die Kohlendioxyd- und Stickoxydulentwicklung stark zurück; so bestand das Gasgemisch bei Zugabe von Natriumnitrit zu einer Lösung von 0,1 Mol Glycin und 0,12 Molen Salzsäure in 300 ccm Wasser aus 97% Stickstoff und nur mehr 3% Kohlendioxyd.

In den vorliegenden Versuchen, die sich mit Ausnahme eines einzigen Versuches (Nr. 37) auf Säurekonzentrationen 1 bis 8 und auf Salpetrigsäurekonzentrationen 0,005 bis 0,01 erstrecken, kann also die Geschwindigkeit der Gasentwicklung mit der Geschwindigkeit der aliphatischen Diazotierung identifiziert werden. Der nachfolgende Versuch[6], bei dem die Bedingungen so gewählt wurden, daß er in $^1/_2$ Std. beendigt war, gibt gleichfalls die Gewähr dafür. Die gewonnene Gasmenge ist nämlich 9,9 Millimole pro Liter Lösung, in Übereinstimmung mit der Stöchiometrie der Reaktion (II), nach der sich 10 Millimole Stickstoff zu entwickeln haben. Eine Mehrentwicklung von Gasen über die Stöchiometrie der Reaktion (II) tritt also in vorliegendem Falle nicht ein.

---

[4] v Geschwindigkeit, A^+ Ion des aromatischen Amins (wie $C_6H_5NH_3^+$) oder NH_4^+, Hlg^- ist Cl^- oder Br^-. Eckig geklammerte Symbole wirkliche Konzentrationen in Molen pro Liter.

[5] *A. T. Austin*, J. Chem. Soc. London **1950**, 149.

[6] Die Durchführung aller Versuche war ganz analog der bei der Reaktion zwischen Ammoniumion und salpetriger Säure in salzsaurer Lösung. Siehe

Tabelle 1.

$(Gl)^7 = 0{,}100$, $(HCl) = 4{,}00$, $(NaNO_2) = 0{,}0100$. Temp. 25° C.

Zeit Min	Millimole N_2 pro Liter Lösung	Zeit Min	Millimole N_2 pro Liter Lösung
5	4,87	35	9,90
10	7,26	40	9,94
15	8,56	45	9,94
20	9,28	50	9,92
23	9,56	55	9,90
25	9,70	60	9,88
30	9,91		

Vers. 32 und 36 der Tabelle 2 zeigen im Zusammenhalt mit Vers. 33 in schwefelsaurer Lösung[8] die beschleunigende Wirkung des Chlorions auf die Reaktion zwischen Glyciniumion und salpetriger Säure.

Bei Vers. 37 ist die analytische Konzentration der Salzsäure kleiner als die Summe der analytischen Konzentrationen von Glycin und Natriumnitrit. Die wirkliche Konzentration des Wasserstoffions und des Glyciniumions errechnet sich aus der Gleichgewichtsbeziehung für die ionale Konzentration 2[9]:

$$\frac{[Gl][H^+]}{[GlH^+]} = 4{,}0 \cdot 10^{-3}.$$ [9a]

Es ergibt sich $[H^+] = 0{,}014$, $[GlH^+] = 0{,}078$.

Bei dieser Wasserstoffionkonzentration tritt neben der Geschwindigkeit der Chlorionkatalyse der Diazotierung des Glyciniumions die Geschwindigkeit der Reaktion zwischen Glyciniumion und salpetriger Säure ohne Beteiligung des Halogenionkatalysators[10] stark in Erscheinung. Dieser Geschwindigkeitsterm

---

H. Schmid und *R. Pfeifer*, Anm. 1, V. Das Glycin war *Merck*scher Provenienz. Es wurde bei 100 bis 130° getrocknet. Die Schüttelgeschwindigkeit des Reaktionsgefäßes war durchschnittlich 120 Stöße pro Min., bei denen die Geschwindigkeit der N_2-Entwicklung bereits unabhängig von der Schüttelgeschwindigkeit ist.

[7] Die rund geklammerten Symbole bedeuten analytische Konzentrationen in Molen pro Liter. Vgl. Anm. 11. Gl ist Glycin.

[8] Da die Reaktionsgeschwindigkeit in 1 m Schwefelsäure im Vergleich zu der Reaktionsgeschwindigkeit in salzsaurer Lösung sehr klein ist, kann Schwefelsäure bis zur Konzentration 1 für die Variation der Chlorionenkonzentration bei konstantem Wasserstoffiongehalt und konstanter ionaler Konzentration verwendet werden. Von diesem Befunde wurde in Vers. 36 Gebrauch gemacht.

[9] *H. S. Harned* und *B. B. Owen*, J. Amer. Chem. Soc. **52**, 5091 (1930). — *B. B. Owen*, ibid. **56**, 24 (1934). — *E. J. King*, ibid. **67**, 2178 (1945). — Siehe auch *H. S. Harned* und *B. B. Owen*, The Physical Chemistry of electrolytic solutions. Verlag Reinhold, New York (1950). — Die Ionisation der salpetrigen Säure (Gleichgewichtskonstante bei 25° C $5{,}1 \cdot 10^{-4}$) fällt bei der obigen Berechnung unmerklich ins Gewicht. *H. Schmid*, *R. Marchgraber* und *F. Dunkl*, Z. Elektrochem. **43**, 339 (1937).

[9a] $[Gl] \doteq [H_3{}^+N \cdot CH_2COO^-]$. Vgl. Anmerkung 21 a.

[10] *E. Abel*, *H. Schmid* und *W. Sidon*, Z. Elektrochem. **39**, 866 (1933).

Tabelle 2.

$t = 25°$ C, $j = 2$[11], $a_{H_2O} = 0{,}96$[12].

Versuchs-nummer[13]	(Gl)[7]	($NaNO_2$)	(HCl)	(H_2SO_4)	(NaCl)	$[Cl^-]$[14]	$[H^+]$	$[HNO_2]$	v_0[15] $\cdot 10^6$	$\frac{v_0 \cdot a_{H_2O} \cdot 10^2}{[GlH^+]\,[Cl^-]\,[HNO_2]}$ [16]
39	0,0100	0,0100	1,02	—	—	1,02	1,00	0,0100	7,9	7,5
34	0,050	0,0100	1,02	—	—	1,02	0,96	0,0100	54	10,2
32	0,100	0,0100	1,02	—	—	1,02	0,91	0,0100	103	9,7
35	0,100	0,0050	1,02	—	—	1,02	0,91	0,0050	56	10,6
36	0,100	0,0100	0,51	0,509	—	0,51	0,91	0,0100	57	10,7
37	0,100[17]	0,0100	0,102	—	0,900	1,00	0,014	0,0097	124 — 63 = 61[18]	7,7
33	0,100	0,0100	—	1,017	—	—	0,91	0,0100	v[19] $= 2{,}5 \cdot 10^{-6}$	—

[11] j ionale Konzentration.

[12] Aktivität des Wassers der Salzsäurelösung von $j = 2$.

[13] Numerierung der Versuche wie in der Dissertation von *R. Pfeifer*.

[14] Eckig geklammerte Symbole bedeuten wirkliche Konzentrationen in Molen pro Liter Lösung. Vgl. Anm. 7.

[15] v_0 Anfangsgeschwindigkeit der Chlorionkatalyse der Diazotierung in Molen Stickstoff pro Liter Lösung pro Min.

[16] $[GlH^+] = [HOOC \cdot CH_2 \cdot NH_3^+]$.

[17] In vorliegendem Falle ist (Gl) $\neq [GlH^+]$; siehe Diskussion der Versuchsresultate nach der Tabelle. $[GlH^+] = 0{,}078$.

[18] Siehe Diskussion nach der Tabelle 2.

[19] v ist die Gesamtgeschwindigkeit in der vorliegenden schwefelsauren Lösung zur Zeit $t = 0$ Min.; siehe Diskussion nach der Tabelle 2.

$$\frac{d(N_2)}{dt} = 0{,}12\,\frac{[GlH^+][HNO_2]^2}{[H^+]} \qquad \text{(III)}$$

ist in vorliegendem Falle $63 \cdot 10^{-6}$.

Die Gesamtgeschwindigkeit ist $124 \cdot 10^{-6}$, daher ist der Geschwindigkeitsanteil der Chlorionkatalyse $61 \cdot 10^{-6}$.

Tabelle 2 zeigt, daß die wirklichen Konzentrationen des Glyciniumions 1 : 10, der salpetrigen Säure 1 : 2, des Wasserstoffions 1 : 6 und des Chlorions 1 : 2 variiert wurden. Aus der Konstanz des Terms in der letzten Kolumne ist zu ersehen, daß die Geschwindigkeit der Chlorionkatalyse proportional den wirklichen Konzentrationen des Glyciniumions, der salpetrigen Säure, des Chlorions und unabhängig von der Wasserstoffionkonzentration ist, daß also das Geschwindigkeitsgesetz der Chlorionkatalyse der „aliphatischen" Diazotierung in Übereinstimmung mit dem von *H. Schmid, G. Muhr* und *R. Pfeifer*[1] gefundenen Zeitgesetze der aromatischen und der anorganischen Diazotierung durch die Gleichung

$$\frac{d(N_2)}{dt} = k\,[GlH^+]\,[HNO_2]\,[Cl^-]$$

gegeben ist. Der Reaktionsmechanismus ist demgemäß der gleiche wie der, den *H. Schmid* und *A. Woppmann*[1 IV] im Sinne *L. P. Hammetts* und *M. J. Dewars*[20] für die aromatische, aliphatische und anorganische Diazotierung aufgestellt haben. Der Reaktionsmechanismus geht über die Nitrosierung des nichtionisierten Glycins durch Nitrosylchlorid.

Da das Gleichgewicht der Nitrosylchloridhydrolyse von *H. Schmid* und *A. Maschka*[21] bis zu hohen Salzsäurekonzentrationen bestimmt wurde und das Gleichgewicht

$$[H_3NCH_2COOH]^+ = H_2NCH_2COOH + H^+$$

aus den Arbeiten von *L. Ebert*[21a] bekannt ist, kann aus den Resultaten der Vers. 39, 34, 32 und 35 der Tabelle 2 der Geschwindigkeitskoeffizient der Nitrosierung des nichtionisierten Glycins durch Nitrosylchlorid

$$\frac{d(N_2)}{dt} = \varkappa\,[H_2NCH_2COOH]\,[NOCl]$$

berechnet werden. Der Durchschnittswert aus diesen Versuchen errechnet sich für 25° C und $j = 2$ zu $\varkappa = 10^9\,\mathrm{l\,mol^{-1}\,min^{-1}}$.

[20] *L. P. Hammett*, Physical Organic Chemistry, S. 294, New York and London, Mc Graw-Hill Book Company (1940). — *M. J. S. Dewar*, The Electronic Theory of Organic Chemistry. Oxford, Clarendon Press (1949), S. 181.

[21] *H. Schmid* und *A. Maschka*, Z. physik. Chem., Abt. B **49**, Bodensteinfestheft 171 (1941).

[21a] *L. Ebert*, Z. physik. Chem. **121**, 388 (1926). — *H. Schmid* wurde gelegentlich seines von dem Verein Österreichischer Chemiker und der Chemisch-Physikalischen Gesellschaft veranstalteten Vortrages „Kinetik

Da die Geschwindigkeit bei Vers. 33 im Vergleich zu den übrigen Versuchen sehr klein ist, muß auch bei diesem Versuche der Geschwindigkeitsanteil (III) in Rechnung gesetzt werden.

$$\frac{d(N_2)}{dt} = 0{,}12\,\frac{[GlH^+][HNO_2]^2}{[H^+]} = 1{,}3 \cdot 10^{-6}.$$

Der zu (III) zusätzliche Geschwindigkeitsanteil in 1 m Schwefelsäure ist daher $1{,}2 \cdot 10^{-6}$, also in der gleichen Größenordnung. Es tritt daher ein deutlicher beschleunigender Einfluß der schwefelsauren Lösung auch schon bei 1 m Schwefelsäure zu Tage, der nur im Vergleich zur Salzsäure gleicher Konzentration vernachlässigbar ist. Ebenso wie für die Reaktionsbeschleunigung in salzsaurer Lösung das Nitrosylchlorid verantwortlich zu machen ist, ist die Beschleunigung in schwefelsaurer Lösung auf die Nitrosylschwefelsäure[22] zurückzuführen, die ebenso wie Nitrosylchlorid ein Nitrosierungsagens für das freie Amin ist. Zweifellos tritt dieser Effekt ebenso wie bei der Reaktion des Ammoniumions mit salpetriger Säure[23] und der Diazotierung des Anilins[24] erst bei höheren Konzentrationen der Schwefelsäure, also bei höheren Konzentrationen der Nitrosylschwefelsäure stark in Erscheinung.

Wird die Konzentration der Salzsäure bei konstantem Gehalt an salpetriger Säure und an Glyciniumion gesteigert, so geht die Reaktionsgeschwindigkeit, wie die nachfolgenden Tabellen und Abb. 1 zeigen, durch ein Maximum. Das Maximum liegt ungefähr bei der Salzsäurekonzentration 5. Die Erklärung für das Zustandekommen des Maximums ist die gleiche, wie sie von *H. Schmid* und *R. Pfeifer*[1 V] in der vorhergehenden Veröffentlichung über die Reaktion von Ammoniumion mit salpetriger Säure in salzsaurer Lösung gegeben wurde. Für die Berechnung der wirklichen Salpetrigsäurekonzentration bei höherem Salzsäuregehalt muß das Nitrosylchloridgleichgewicht

$$NOCl + H_2O \rightleftharpoons HNO_2 + H^+ + Cl^-,$$

das von *H. Schmid* und *A. Maschka*[21] bestimmt wurde, berücksichtigt werden.

---

und Mechanismus der Diazotierung" an der Wiener Universität am 3. Juli 1953 vom Professor *Ebert* auf das von ihm ermittelte Verhältnis des nicht-ionisierten Glycins zum Glycinzwitterion aufmerksam gemacht.

[22] Die von *E. Abel, H. Schmid* und *W. Sidon* beobachteten Abweichungen vom Geschwindigkeitsgesetz III in stärker schwefelsauren Lösungen und in schwefelsauren Lösungen mit größeren Zusätzen von Natriumbisulfat sind demnach auf die Nitrosylschwefelsäure zurückzuführen.

[23] *H. Schmid* und *J. Kund*. Siehe *H. Schmid* und *R. Pfeifer*[1 V]. *J. Kund*, Diplomarbeit an der Technischen Hochschule Wien, abgeschlossen am 18. XI. 1938. *A. Maschka*, Mh. Chem. 84, 872 (1953).

[24] *H. Schmid* und *E. Hallaba*, Veröffentlichung erfolgt später.

Tabelle 3.

$t = 25°$ C.

Versuchs-nummer	(Gl)	($NaNO_2$)	(HCl)	$[Cl^-]$	$[H^+]$	j	$v_0 \cdot 10^6$	$c_\pm$[25]	$m_\pm$[26]	γ[27]	a_{H_2O}[28]	$\frac{v_0\, a_{H_2O} \cdot 10^2}{[GlH^+]\,[Cl^-]\,[HNO_2]}$
38	0,100	0,0100	4,00	4,00	3,89	8	1320[29]	3,94	4,28	1,92	0,786	26
40	0,0100	0,0100	4,06	4,06	4,04	8,1	132	4,05	4,4	2,0	0,778	25

Tabelle 4.

$t = 25°$ C.

Versuchs-nummer	(Gl)	($NaNO_2$)	(HCl)	$[Cl^-]$	$[H^+]$	j	$v_0 \cdot 10^6$	$c_\pm$	$m_\pm$	γ	a_{H_2O}	$(HNO_2)_{corr}$	$[HNO_2]$	$\frac{v_0\, a_{H_2O} \cdot 10^2}{[GlH^+]\,[Cl^-]\,[HNO_2]}$
41	0,0100	0,0100	5,99	5,99	5,97	12	127	5,98	6,86	4,2	0,613	0,0086	0,0034	38
42	0,0100	0,0100	7,99	7,99	7,97	16	23	7,98	9,58	9,38	0,439	0,0091	0,00042	30

[25] $c_\pm = \sqrt{[H^+]\,[Cl^-]}$.

[26] $m_\pm$ = Molalität der Salzsäure von der Konzentration $c_\pm$.

[27] γ Aktivitätskoeffizient der Salzsäure von der Molalität $m_\pm$; $\gamma^2\, m_\pm{}^2 = a_{H^+} \cdot a_{Cl^-}$.

[28] a_{H_2O} Aktivität des Wassers der Salzsäurelösung.

[29] Die Bestimmung der Anfangsgeschwindigkeit durch Extrapolation auf die Zeit 0 — wie bei den übrigen Versuchen — war wegen der großen Reaktionsgeschwindigkeit hier nicht möglich. Es wurde der Geschwindigkeitskoeffizient nach der Gleichung

$$k' = \frac{1}{t\,[GlH^+]\,[Cl^-]} \ln \frac{a}{a - x}$$

bestimmt, wobei a die Anfangskonzentration der salpetrigen Säure $[HNO_2]_0$, $a - x$ die zur Zeit t existierende Salpetrigsäurekonzentration ist. Die Anfangsgeschwindigkeit ist sonach gerechnet:

$$v_0 = k'\,[GlH^+]\,[Cl^-]\,[HNO_2]_0.$$

$$\frac{[HNO_2]\, a_{H^+} \cdot a_{Cl^-}}{[NOCl] \cdot a_{H_2O}} = 880 \ldots\ldots 25^\circ\,C,$$

$$[HNO_2] = \frac{880\,(HNO_2)\, a_{H_2O}}{a_{H^+} \cdot a_{Cl^-} + 880\, a_{H_2O}} \ldots\ldots (IV).$$

Außerdem muß bei den Salzsäurekonzentrationen 6 und 8, die mit größeren Nitrosylchloridkonzentrationen im Gleichgewichte stehen, die Verteilung des Nitrosylchlorids zwischen Gasraum und Lösung, die von *H. Schmid* und *K. Ableidinger*[30] gemessen wurde, berücksichtigt

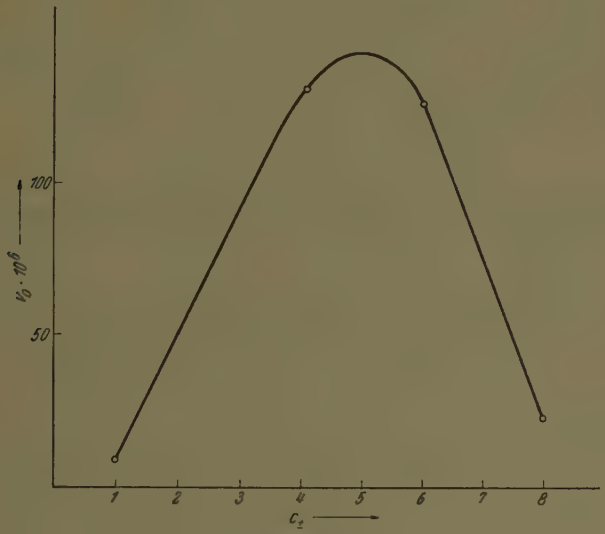


Abb. 1.

(Gl) = 0,01,
($NaNO_2$) = 0,01.

werden. $(HNO_2)_{corr}$ ist die analytische Konzentration der salpetrigen Säure in der Lösung unter Berücksichtigung des Nitrosylchloridverlustes in der Lösung durch Abwanderung von Nitrosylchlorid in den Gasraum. Die Berechnung von $(HNO_2)_{corr}$ erfolgt auf gleiche Weise wie in der vorhergehenden Veröffentlichung von *H. Schmid* und *R. Pfeifer*[1V]. $(HNO_2)_{corr}$ ist dann an Stelle von (HNO_2) in die Gl. (IV) zur Berechnung von $[HNO_2]$ einzusetzen.

Der aufgestellte Reaktionsmechanismus der Halogenionkatalyse führt unter Berücksichtigung der *Brönsted*schen Theorie über die Einführung der Aktivitätskoeffizienten in die Geschwindigkeitsgleichung

[30] *H. Schmid* und *G. Lukk*, Ber. dtsch. chem. Ges. **75**, 2030 (1942) und *K. Ableidinger*, Dissertation, Technische Hochschule Wien (1941). Veröffentlichung erfolgt später.

zu der nachfolgenden Beziehung des Geschwindigkeitskoeffizienten k zu den Aktivitäten bzw. Konzentrationen:

$$k = \frac{v_0 \cdot a_{H_2O}}{a_{GlH^+} \cdot a_{Cl^-} [HNO_2]}$$

In der letzten Kolumne der Tabellen ist der entsprechende Ausdruck

$$\frac{v_0 a_{H_2O}}{[GlH^+][Cl^-][HNO_2]}$$

eingetragen.

Daß dieser Term bei Steigerung der Salzsäurekonzentration von 1 auf 8 ebenso wie bei der Reaktion zwischen Ammoniumion und salpetriger Säure um ungefähr das Dreifache steigt, hat offenbar seinen Grund in der Vergrößerung des Aktivitätskoeffizienten[31] des Glyciniumchlorids bei zunehmender Salzsäurekonzentration.

Wie Vers. 37 im Zusammenhalt mit der Arbeit von *E. Abel, H. Schmid* und *W. Sidon*[10] zeigt, ist bei niedriger Wasserstoffionkonzentration (in der Größenordnung 0,01) die Geschwindigkeit der Reaktion zwischen Glyciniumion und salpetriger Säure in salzsaurer Lösung durch die Gleichung gegeben:

$$\frac{d(N_2)}{dt} = k_1 \frac{[GlH^+][HNO_2]^2}{[H^+]} + k\,[GlH^+][Cl^-][HNO_2].$$

Der Reaktionsmechanismus, der dieser Geschwindigkeitsgleichung zugrunde liegt, ist in der Veröffentlichung von *H. Schmid* und *A. Woppmann*[1] eingehend diskutiert worden. Er führt im Sinne von *L. P. Hammett* und *M. J. S. Dewar*[20], die die Ergebnisse der Kinetik der Diazotierung des Anilins von *H. Schmid* und *G. Muhr*[1] vom Standpunkte der Elektronentheorie diskutierten, über die Nitrosierung von freiem (nichtionisiertem) Amin durch Stickstofftrioxyd und Nitrosylchlorid. Die Nitrosierung des Amins erfolgt offenbar in der Weise[1 V], daß NO^+ vom nitrosierenden Agens Stickstofftrioxyd, Nitrosylchlorid, Nitrosylschwefelsäure usw. an das freie Amin abgegeben wird, während ein Proton vom freien Amin zum Wasser wandert. Bei Nitrosierung durch Stickstofftrioxyd (Nitrosylnitrit möge es genannt werden) geben die dabei frei werdenden Nitritionen mit den Hydroxoniumionen salpetrige Säure. Diese Zwischenstadien ergeben im Falle der Nitrosierung mit Stickstofftrioxyd:

$$RNH_2 + N_2O_3 = RNHNO + HNO_2,$$

im Falle der Nitrosierung mit Nitrosylchlorid:

$$RNH_2 + NOCl = RNHNO + H^+ + Cl^-\ ^{32}$$

[31] Hier auf Konzentrationen bezogen.

[32] Die Erklärung wurde hier weitläufiger gehalten, da *E. Abel* diesen „Ansatz für recht unwahrscheinlich hält". *E. Abel*, Mh. Chem. **83**, 1104 (1952).

Der Reaktionsmechanismus der Diazotierung mit Hilfe irgendeiner NO^+-liefernden Substanz (sei es Stickstofftrioxyd) oder Nitrosylchlorid und so weiter) kann auf Grund unserer experimentellen Ergebnisse durch folgendes Reaktionsschema[33] dargestellt werden:

$$RNH_3^+ \rightleftarrows RNH_2 + H^+$$

$$HNO_2 + \text{Säure} \rightleftarrows \text{Nitrosylsalz} + H_2O$$

$$RNH_2 + \text{Nitrosylsalz} \rightarrow RNHNO + \text{Säure}$$

$$RNHNO \rightarrow RN_2OH$$

$$RN_2OH \rightarrow RN_2^+ + OH^-$$

$$OH^- + H^+ \rightleftarrows H_2O$$

$$\overline{RNH_3^+ + HNO_2 \rightarrow RN_2^+ + 2\,H_2O}^{34}$$

Zusammenfassung.

1. Die von *H. Schmid* und *R. Pfeifer* im Jahre 1938 gewonnenen Versuchsresultate der Reaktion zwischen Glyciniumion und salpetriger

[33] *Abels* Reaktionsschema für die Diazotierung mit Hilfe von salpetriger Säure ist durch folgende Teilvorgänge charakterisiert:

$$2\,HNO_2 \rightleftarrows NO + NO_2 + H_2O$$

$$RNH_3^+ + NO_2 \rightleftarrows RNNO + H^+ + H_2O$$

$$RNNO + NO \rightarrow RNNO^- + NO^+$$

Abels Schema für die Diazotierung mit salpetriger Säure ist — im Gegensatz zu unserem allgemeinen Reaktionsschema — losgelöst von dem Reaktionsmechanismus der Diazotierung mit Hilfe der außer salpetriger Säure bekannten Diazotierungsmittel. *E. Abel* hält es für wesentlich, daß sein Schema mit den kinetischen Ergebnissen von *J. H. Dusenbury* und *R. E. Powell* in Einklang gebracht werden kann. Die beiden Forscher haben die Reaktion zwischen salpetriger Säure und Ammoniumion bzw. Methylamin in Phosphatpuffern untersucht, die sie durch Zugabe von Natriumperchlorat bzw. Natriumchlorid auf „konstante ionale Konzentration" gebracht haben. Sie finden in Analogie zu unserer Geschwindigkeitsgleichung (I), daß die Reaktionsgeschwindigkeit proportional der Konzentration des Ammoniumions und der salpetrigen Säure ist, haben aber den einzelnen Einfluß der verwendeten Salze und der Phosphorsäure auf die Reaktionsgeschwindigkeit nicht näher untersucht. Daher kommen *A. T. Austin, E. D. Hughes, C. K. Ingold* und *J. H. Ridd* zu dem folgenden Urteil über die von *Dusenbury* und *Powell* aufgestellte Geschwindigkeitsgleichung: „The observed law without other information does not diagnose mechanism." *J. H. Dusenbury* und *R. E. Powell*, J. Amer. Chem. Soc. **73**, 3266, 3269 (1951). — *A. T. Austin, E. D. Hughes, C. K. Ingold* und *J. H. Ridd*, ibid. **74**, 555 (1952).

[34] Im Falle der Diazotierung des Glyciniumions ist das Diazoniumion unbeständig. Nach *L. P. Hammett* und *M. J. S. Dewar* bildet es unter Entwicklung von Stickstoff CH_2^+COOH, das dann mit Wasser zu Glykollsäure reagiert.

Säure in salzsauren Lösungen der Konzentration 1 bis 8 Mol pro Liter werden mit Hilfe des von *H. Schmid* und *A. Maschka* gemessenen Gleichgewichtes der Nitrosylchloridhydrolyse und der von *H. Schmid* und *K. Ableidinger* gemessenen Verteilung des Nitrosylchlorids zwischen Gasraum und Lösung kinetisch ausgewertet.

2. Die Reaktionsgeschwindigkeit in Abhängigkeit von der Salzsäurekonzentration geht durch ein Maximum. Für das Zustandekommen des Maximums sind die gleichen Ursachen maßgebend wie bei der von *H. Schmid* und *R. Pfeifer* studierten Reaktion zwischen Ammoniumion und salpetriger Säure in salzsaurer Lösung.

3. Das Geschwindigkeitsgesetz der Chlorionkatalyse ist im untersuchten Salzsäurebereich identisch mit dem Zeitgesetz, das die Verfasser für die Chlorion- und Bromionkatalyse der Reaktion zwischen Ammoniumion und salpetriger Säure ermittelten.

$$\frac{d(N_2)}{dt} = k\, a_{GlH^+} \cdot a_{Cl^-}\, [HNO_2]/a_{H_2O}.$$

Es entspricht auch dem Geschwindigkeitsgesetze, das *H. Schmid, G. Muhr* und *V. Schubert* für die Chlorion- und Bromionkatalyse der Diazotierung von Anilin im Jahre 1937 fanden.

4. Der Reaktionsmechanismus der Chlorionkatalyse der Diazotierung des Glyciniumions ist analog dem allgemeinen Reaktionsschema, das *H. Schmid* und *A. Woppmann* im Sinne von *L. P. Hammett* und *M. J. S. Dewar* aufgestellt haben. Die Reaktionsfolge geht über die Nitrosierung des nichtionisierten Glycins durch Nitrosylchlorid. Es wurde die Reaktionsgeschwindigkeit auch bei einer Säurekonzentration gemessen, bei der sowohl Nitrosylchlorid als auch Stickstofftrioxyd als Nitrosierungsmittel in Aktion treten.

5. Es wird ein allgemeines Reaktionsschema der Diazotierung mit Hilfe irgendeines Diazotierungsmittels aufgestellt.

6. Der Geschwindigkeitskoeffizient des Umsatzes zwischen nichtionisiertem Glycin und Nitrosylchlorid wird für 25° C und für die ionale Konzentration 2 berechnet. Er beträgt 10^9 Liter mol^{-1} min^{-1}.

Eine kinetische Methode zur Bestimmung der Hydrolysenkonstanten von Nitrosylverbindungen*.

(Die Geschwindigkeit der Ammoniumnitritzersetzung in stark salzsaurer Lösung.)

Von

A. Maschka.

Aus dem Institut für Physikalische Chemie der Technischen Hochschule Wien.

Mit 7 Abbildungen.

(Eingelangt am 15. Juni 1953. Vorgelegt in der Sitzung am 25. Juni 1953.)

Die Geschwindigkeit der bekannten Zersetzung von Ammoniumnitrit in wäßriger Lösung geht bei steigendem Zusatz einer starken Säure durch ein Maximum, dessen Zustandekommen durch zwei einander entgegenwirkende Effekte der zugesetzten Säure erklärt wird: eine Erhöhung der Säurekonzentration bewirkt einerseits durch Katalyse eine Geschwindigkeitszunahme, anderseits die Bildung wachsender Mengen von Nitrosylverbindung. Da hierzu salpetrige Säure verbraucht wird, sinkt deren Konzentration und damit auch die Geschwindigkeit. Die bei höheren Konzentrationen der zugesetzten Säure auftretende Differenz zwischen tatsächlicher und „Soll"-Geschwindigkeit ist demnach proportional der Konzentration der Nitrosylverbindung. Daraus ergibt sich die Methode, aus kinetischen Messungen das Verhältnis der Konzentrationen von salpetriger Säure und Nitrosylverbindung und damit das Hydrolysengleichgewicht zu berechnen.

---

* Vortrag, gehalten vor der Generalversammlung des Vereines Österreichischer Chemiker, Wien, 2. XI. 1951; vgl. Kurzbericht hierüber Österr. Chem.-Ztg. **53**, 14 (1952). — Herr Prof. *H. Schmid* war so liebenswürdig, mir seine beiden Arbeiten „Kinetik und Mechanismus der Diazotierung V und VI" vor endgültiger Redigierung dieser und der folgenden Arbeit zur Verfügung zu stellen.

Einleitung.

Auf Anregung von Prof. *H. Schmid* untersuchte ich 1939 die kurz vorher von *H. Schmid* und *J. Kund*[1] gemachte Beobachtung, daß in stark schwefelsaurer Lösung die Geschwindigkeit der Reaktion zwischen Ammoniumion und salpetriger Säure in Abhängigkeit von der Schwefelsäurekonzentration durch ein Maximum geht.

Es lag die Vermutung nahe, für das Auftreten dieses Maximums die bei gesteigerter Schwefelsäurekonzentration immer stärker in Erscheinung tretende Nitrosylschwefelsäure verantwortlich zu machen. Damit sollte eine Möglichkeit zur Berechnung ihrer Hydrolysenkonstante gegeben sein. Zur Überprüfung der Richtigkeit meiner Annahme wurde von mir das Beispiel Nitrosylchlorid gewählt, weil dessen Hydrolysenkonstante bekannt war[2].

Während die bisher veröffentlichten Untersuchungen über den Umsatz von Ammoniumion mit salpetriger Säure — soweit sie in saurer Lösung erfolgten — im Gebiete der verdünnten und mäßig konzentrierten Säuren durchgeführt wurden — z. B. von *H. Schmid*[3] bis zu 3 Molen Salzsäure pro Liter —, sind in vorliegender Arbeit die Ergebnisse von kinetischen Messungen an dieser Reaktion in stark salzsauren Lösungen wiedergegeben[4]. Da das Ziel dieser Untersuchungen in der Ausarbeitung einer kinetischen Methode zur Bestimmung der Hydrolysenkonstante von Nitrosylverbindungen bestand, wird auf eine Erörterung des Mechanismus dieser als anorganische Diazotierung zu bezeichnenden Reaktion[6–8] nicht eingegangen. Mit dieser Frage haben sich verschiedene Forscher[3–14] eingehend beschäftigt. Für den Zweck der vorliegenden Arbeit ist es aber nötig zu wissen, mit welcher Ordnung salpetrige Säure in das Geschwindigkeitsgesetz eingeht. Es wurde die von *H. Schmid*[3]

---

[1] *J. Kund*, Diplomarbeit, Technische Hochschule Wien (1938). Außer der Tatsache des erwähnten Maximums wurde mir vom Inhalt dieser Arbeit nichts bekanntgegeben. Ein Exemplar dieser Arbeit ist weder in den Instituten noch in der Bibliothek der T. H. Wien mehr vorhanden.

[2] *H. Schmid* und *A. Maschka*, Z. physik. Chem., Abt. B **49**, 171 (1941).

[3] *H. Schmid*, Atti X Congr. int. Chim., Roma, **II**, 484 (1938).

[4] Inzwischen wurden von *H. Schmid* und *R. Pfeifer* auch Untersuchungen in stark salzsaurer Lösung publiziert; vgl. Anm. 5.

[5] *H. Schmid* und *R. Pfeifer*, Mh. Chem. **84**, 829 (1953). Hier befinden sich weitere Literaturzitate.

[6] *E. Abel*, *H. Schmid* und *J. Schafranik*, Z. physik. Chem., *Bodenstein*-Festband 510 (1931). Hier befindet sich auch eine Zusammenstellung der bis dahin erschienenen Literatur über diese Reaktion.

[7] *E. Abel*, *H. Schmid* und *W. Südon*, Z. Elektrochem. **39**, 863 (1933).

[8] *H. Schmid*, Z. Elektrochem. **42**, 579 (1936).

[9] *H. Schmid* (mitbearbeitet von *G. Muhr*), Ber. dtsch. chem. Ges. **70**, 421 (1937).

[10] *H. Schmid*, Z. Elektrochem. **43**, 626 (1937).

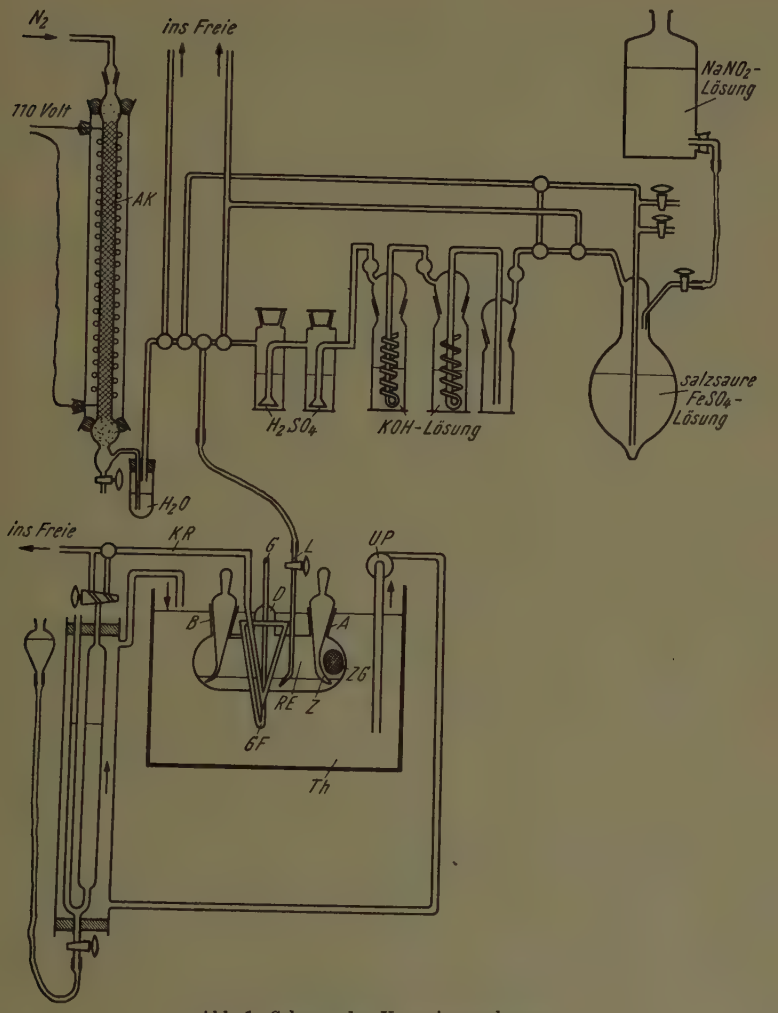


Abb. 1. Schema der Versuchsanordnung.

AK aktives Kupfer, KR Kapillarrohr, GF Glasfeder (Glasspirale in dreieckiger Form), UP Umlaufpumpe, Th Thermostat, ZG Zerbrechgefäß, RE Reaktionsente (-gefäß), ⊣O⊢ Dreiweghahn mit T-Bohrung, D Dom mit Prellteller, Z Zerbrecher, A, B Schliffhülsen, L, G Zu- und Ableitung der Gase.

---

[11] *E. Abel*, Mh. Chem. **81**, 539 (1950).

[12] *E. Abel*, Mh. Chem. **82**, 189 (1951). Hier sind weitere Literaturzitate angegeben.

[13] *H. Schmid* und *A. Woppmann*, Mh. Chem. **83**, 346 (1952).

[14] *E. Abel*, Mh. Chem. **83**, 1103 (1952). Hier findet man weitere Literaturangaben.

für den Bereich von Salzsäurekonzentrationen bis hinauf zu 3 Molen/Liter angegebene Geschwindigkeitsgleichung übernommen und gefunden, daß sie auch für das Gebiet höherer Salzsäurekonzentration zutrifft[4].

Experimentelles.

1. Apparatur und Versuchsdurchführung. Für die Untersuchungen wurde die in Abb. 1 schematisch wiedergegebene Versuchsanordnung benützt. Sie ist analog der von *E. Abel, H. Schmid* und Mitarbeitern angegebenen Apparatur aufgebaut[15]. Die Reaktion vollzog sich unter Stickoxydatmosphäre (zur Stabilisierung der salpetrigen Säure) in einer „Schüttelente" RE von 500 ccm Inhalt. Die Reaktionsverfolgung geschah bei konstantem Druck (= Barometerstand) in einfacher Weise dadurch, daß die im Laufe der Reaktion durch die Stickstoffentwicklung auftretende Volumszunahme in der Gasbürette zu geeigneten Zeiten festgestellt wurde.

Die zur Reaktion nötige salpetrige Säure wurde in Form von Natriumnitritlösung, die sich in einem zugeschmolzenen „Zerbrechgefäß" *ZG* befand, in die Ente eingebracht. Das Zerbrechgefäß wurde durch die Schliffhülse *A* in die Ente eingebracht und zwischen dem löffelförmig ausgebildeten Zerbrecher *Z* und der Entenwand fixiert. Zu einem späteren beliebigen Zeitpunkt, wenn sich bereits alle Reaktionspartner in der Ente befanden, war es möglich, durch eine kleine Drehung von *Z* das Zerbrechgefäß zu zertrümmern und so die Reaktion auszulösen. Durch die zweite mit einer Schliffhülse versehene Öffnung *B* wurde sodann jene Lösung eingefüllt, welche bekannte Mengen Ammoniumchlorid und Salzsäure enthielt. Um in der Ente eine Stickoxydatmosphäre zu schaffen, wurde durch das Rohr *L* zunächst reiner Stickstoff zur Verdrängung der Luft und sodann Stickoxyd bis zur Entfernung von Stickstoff eingeleitet. Die Gase mußten unmittelbar vor dem Eintritt in die Ente eine Waschflasche (in Abb. 1 nicht eingezeichnet) durchströmen, welche jeweils dieselbe Lösung wie die Ente enthielt. Die Gasableitung erfolgte durch Rohr *G* über den mit einem Prellteller ausgestatteten Dom *D*. Während des Gasdurchleitens befand sich die Ente im Thermostaten und wurde darin zur ständigen Aufrechterhaltung des Verteilungsgleichgewichtes zwischen Lösung und Gasphase mit etwa 180 Touren pro Min. geschüttelt. Vorversuche hatten ergeben, daß in dem Bereich von etwa 120 bis 250 Touren pro Min. die Versuchsresultate unabhängig sind von der Zahl der Schüttelungen pro Min.

Um bei allen Versuchen gleiches Volumen des Reaktionsgemisches (100 ccm) zu haben, wurden zur Bestimmung der auftretenden Volumskontraktionen jeweils Vorversuche angestellt.

Die Zerbrechgefäße wurden mit der gewünschten Menge Natriumnitritlösung und mit einer gemessenen Wassermenge so weit als möglich angefüllt, um den Gasraum darin tunlichst klein zu halten. Aus der Lösung und dem darüber befindlichen Gasraum wurde durch längeres Einleiten von reinem Stickstoff vor dem Zuschmelzen der Luftsauerstoff entfernt.

Die verwendeten Chemikalien waren analysenreine Präparate. Die genaue Konzentrationsbestimmung der Säure in den Reaktionslösungen wurde jeweils erst nach beendetem Versuch in einer entsprechend verdünnten Probe vorgenommen.

[15] *E. Abel* und *H. Schmid*, Z. physik. Chem., Abt. A **134**, 279 (1928); vgl. unter anderem auch Anm. 6.

Der zum Verdrängen der Luft aus der Ente und aus den Zerbrechgefäßen verwendete Stickstoff wurde einer Bombe entnommen und nach dem von *Meyer* und *Ronge*[16] angegebenen Verfahren sorgfältig vom Sauerstoff befreit. Das Stickoxyd wurde nach *Thiele*[17] aus Natriumnitrit und salzsaurer Ferrosulfatlösung dargestellt. Zum Reinigen des Stickoxyds von höheren Oxyden wurden Kalilauge (4 bis 5 Mole/Liter) und Schwefelsäure (90 gew.-%ig) verwendet.

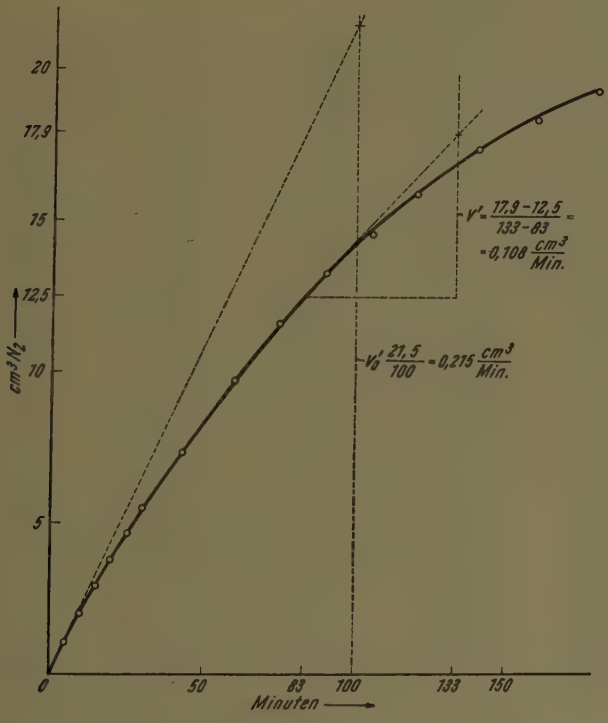


Abb. 2.

Zur Bestimmung der Ordnung von HNO_2.
Versuch Nr. 160. 100 cm³ Reaktionslösung: $(HNO_2) = 0{,}0100$ Mole/Liter, $(NH_4Cl) = 0{,}500$ Mole/Liter, $(HCl) = 3{,}00$ Mole/Liter. $b = 741$ mm Hg, $\vartheta = 25^0$ C.

Die Verbindung zwischen der Ente und der zum Auffangen des entstehenden Stickstoffes verwendeten Gasbürette wurde durch eine englumige Glasrohrspirale *GF* hergestellt. Alle Teile der Apparatur (Ente, Spirale, Gasbürette) hatten Versuchstemperatur (25° C).

Als Sperrflüssigkeit in der Gasbürette wurde konz., mit Stickoxyd von einer Atmosphäre gesättigte Natriumchloridlösung (420 g Kochsalz in 1220 g Wasser) verwendet.

Außer geringen Mengen Wasser- bzw. Salzsäuredampf lag nichts als

[16] *F. R. Meyer* und *G. Ronge*, Angew. Chem. **52**, 637 (1939).

[17] *J. Thiele*, Ann. Chem. **253**, 246 (1889). — Vgl. *L. Moser*, Reindarstellung von Gasen, Verlag Enke, Stuttgart (1920), S. 87.

Tabelle 1. Zusammenstellung der Versuchsergebnisse.

v_0' = Anfangsgeschwindigkeit der Stickstoffentwicklung in ccm pro Min.[18], v_0 = Anfangsgeschwindigkeit der Stickstoffentwicklung in Nccm pro Min., f = Faktor zur Umrechnung der ccm in Nccm, b = Barometerstand.

(HNO_2) = 0,0100 Mole pro Liter Lösung; 25° C.

Versuchs-Nr.	Mole HCl pro Liter Lösung	v_0' $\left(\frac{\text{ccm}}{\text{Min.}}\right)$	f $\left(\frac{273}{298} \cdot \frac{b}{760}\right)$	v_0 $\left(\frac{\text{Nccm}}{\text{Min.}}\right)$
Versuche mit 1,00 Mol NH_4Cl pro Liter Lösung.				
188	2,07	0,260	0,905	0,236
189	3,10	0,480	0,906	0,435
190	4,12	0,650	0,907	0,590
191	5,10	0,715	0,900	0,644
192	6,10	0,415	0,902	0,375
193	7,04	0,164	0,900	0,150
194	2,57	0,348	0,900	0,313
195	3,60	0,600	0,899	0,540
197	5,66	0,440	0,899	0,400
198	6,63	0,230	0,897	0,210
199	5,12	0,660	0,900	0,590
200	6,13	0,460	0,902	0,415
201	5,59	0,590	0,902	0,532
202	5,08	0,670	0,900	0,603
203	4,60	0,756	0,900	0,680
204	4,07	0,660	0,899	0,590
205	4,62	0,735	0,903	0,664
206	4,08	0,630	0,900	0,567
207	5,99	0,445	0,900	0,400
208	5,36	0,560	0,903	0,506
209	6,46	0,300	0,899	0,270
210	4,77	0,725	0,905	0,656
Versuche mit 0,500 Molen NH_4Cl pro Liter Lösung.				
8	7,92	0,039	0,910	0,036
10	5,61	0,331	0,895	0,296
11	4,45	0,362	0,912	0,330
12	3,07	0,237	0,907	0,215
13	1,99	0,109	0,912	0,099
14	0,92	0,051	0,902	0,046
15	3,59	0,280	0,902	0,252
16	4,67	0,410	0,902	0,370
16 r	4,64	0,379	0,899	0,342
17	5,73	0,266	0,909	0,242

[18] Vorversuche hatten gezeigt, daß eine Stickoxydentwicklung im Sinne der Gleichung

$$3\,HNO_2 = 2\,NO + HNO_3 + H_2O$$

bei den vorliegenden Versuchsbedingungen praktisch nicht erfolgt.

Versuchs-Nr.	Mole HCl pro Liter Lösung	v_0' $\left(\frac{\text{ccm}}{\text{Min.}}\right)$	f $\left(\frac{273}{298} \cdot \frac{b}{760}\right)$	v_0 $\left(\frac{\text{Nccm}}{\text{Min.}}\right)$
18	7,05	0,104	0,903	0,094
18 r	7,37	0,124	0,895	0,111
19	8,42	0,044	0,908	0,040
19 r	8,23	0,055	0,904	0,050
20	4,94	0,361	0,894	0,322
21	6,39	0,213	0,904	0,192
22	1,50	0,059	0,900	0,053
23	2,49	0,134	0,896	0,120
24	3,94	0,381	0,886	0,338
25	5,85	0,306	0,882	0,270
26	7,32	0,143	0,888	0,126
27 r	0,53	0,035	0,884	0,031
28 r	3,00	0,182	0,909	0,166
29	4,58	0,379	0,887	0,335
29 r	4,58	0,375	0,890	0,333
30	5,22	0,387	0,892	0,346
31	4,99	0,389	0,888	0,346
45	0,12	0,022	0,900	0,020
46	1,50	0,072	0,899	0,065
160	3,00	0,215	0,893	0,192
161	4,04	0,290	0,891	0,258
162	4,88	0,370	0,897	0,332
163	5,43	0,352	0,899	0,316
164	5,95	0,264	0,900	0,238
165	6,19	0,255	0,902	0,230
Versuche mit 0,250 Molen NH_4Cl pro Liter Lösung.				
166	2,10	0,042	0,903	0,038
167	3,10	0,077	0,904	0,069
168	4,14	0,182	0,903	0,165
169	5,15	0,196	0,902	0,177
170	6,20	0,121	0,900	0,109
170 r	6,20	0,150	0,900	0,135
171	7,12	0,060	0,898	0,054
172	4,42	0,184	0,900	0,166
173	4,73	0,170	0,900	0,153
174	5,45	0,167	0,900	0,150
175	5,78	0,170	0,898	0,153
176	4,72	0,200	0,900	0,180
177	3,52	0,118	0,894	0,105
178	4,51	0,196	0,894	0,175
178 r	4,51	0,179	0,894	0,160
179	5,03	0,193	0,896	0,173
180	5,42	0,180	0,894	0,162
181	2,68	0,063	0,892	0,056
182	5,64	0,173	0,893	0,155
183	6,75	0,095	0,896	0,085
184	3,92	0,151	0,895	0,135
185	4,96	0,190	0,902	0,172
186	6,05	0,131	0,902	0,118
186 r	6,06	0,147	0,902	0,133
187	3,35	0,106	0,906	0,096

Stickoxyd in der Gasphase vor. Sein Partialdruck betrug daher rund 1 Atmosphäre. Da die durch Reaktion entstehenden Stickstoffmengen klein waren (maximal 25 ccm), wurde in Anbetracht des großen Gasvolumens (400 ccm) über dem Reaktionsgemisch auch hierdurch der Stickoxydpartialdruck nicht nennenswert herabgesetzt.

2. Auswertung der Einzelversuche. Aus den Versuchsdaten wurde die Anfangsgeschwindigkeit v_0 ermittelt, das heißt die pro Min. entwickelten Normalkubikzentimeter Stickstoff. Es geschah dies auf graphischem Weg, indem die Kubikzentimeter entwickelten Stickstoffs (gemessen bei 25° C und dem jeweiligen Luftdruck) gegen die Zeit (in Min.) aufgetragen wurden (Abb. 2). Die Neigung der Tangente zur Zeit $t = 0$ ergab die Anfangsgeschwindigkeit $v_0' = \text{ccm/Min.}$ Die Zeit $t = 0$ war im allgemeinen nicht identisch mit dem Zeitpunkt der Zertrümmerung des Zerbrechgefäßes, weil

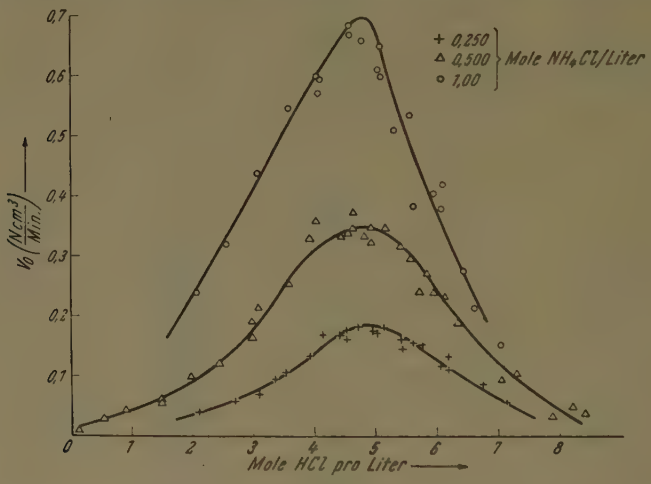


Abb. 3.

Anfangsgeschwindigkeit v_0 der Stickstoffentwicklung in Abhängigkeit von der Salzsäurekonzentration bei konst. Salpetrigsäurekonz. (HNO_2) = 0,0100 $\frac{\text{Mole}}{\text{Liter}}$, 25° C. 100 cm³ Reaktionslösung.

die Ablesungen in den ersten Minuten nach der Reaktionsauslösung infolge starker Volumsschwankungen meist unbrauchbar waren. Da die Größe v_0' als Richtungskoeffizient einer Tangente gegen Änderungen in der Neigung der gezeichneten Tangente einigermaßen empfindlich ist, wurden die Tangenten nach der „Methode mit dem Spiegellineal“[19] gezeichnet[20]. Die Werte v_0' wurden auf Normalbedingungen (0° C, 760 mm Hg) umgerechnet.

[19] *A. Willers*, Mathematische Instrumente, München und Berlin, Verlag von R. Oldenbourg (1943), S. 86.

[20] Setzt man auf die gezeichnete Kurve senkrecht zur Zeichenebene einen Spiegel, so geht die Kurve nur dann ohne Knick in ihr Spiegelbild über, wenn die Spurgerade des Spiegels in die Kurvennormale fällt. Mit richtiger Einstellung des Spiegels ist die Normale und damit natürlich auch die Tangente bestimmt.

Die so erhaltenen Werte v_0 sind sowohl in den Tabellen verzeichnet, als auch in den Abbildungen gegen die Säurekonzentration aufgetragen und dienen als Grundlage für die Berechnung der Hydrolysenkonstante.

3. Die Ordnung der salpetrigen Säure in der Geschwindigkeitsgleichung wurde durch Variation der Salpetrigsäurekonzentration unter Konstanthalten aller übrigen Versuchsbedingungen ermittelt. Es zeigte sich, daß die Anfangsgeschwindigkeit der Salpetrigsäurekonzentration streng proportional ist[21], woraus folgt, daß auch in so stark salzsauren Lösungen die Konzentration der salpetrigen Säure mit der ersten Potenz in die Geschwindigkeitsgleichung eingeht. Man erkennt dies auch bei einem Vergleich der Geschwindigkeiten zu Beginn und in jedem Stadium der Reaktion, wo bereits genau die Hälfte des insgesamt entwickelbaren Stickstoffs entstanden und demnach die Salpetrigsäurekonzentration auf die Hälfte des ursprüng-

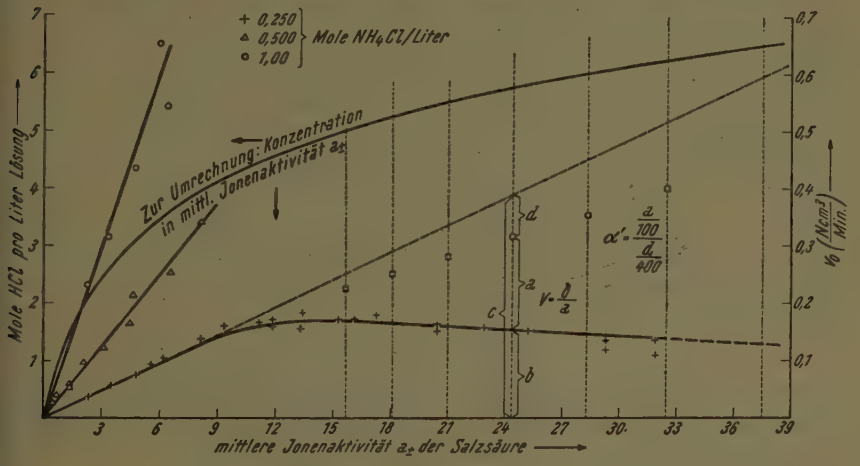


Abb. 4.

Anfangsgeschwindigkeit v_0 der Stickstoffentwicklung in Abhängigkeit von der Konzentration bzw. mittleren Ionenaktivität der Salzsäure bei konstanter Salpetrigsäurekonzentration. (HNO_2) $= 0{,}0100 \frac{\text{Mole}}{\text{Liter}}$, 25° C, 100 cm³ Reaktionslösung.

lichen Wertes gesunken ist. Wie der Abb. 2 zu entnehmen ist, hat zu diesem Zeitpunkt die Geschwindigkeit den Wert $v' = v_0'/2$, wie es der 1. Ordnung für die Salpetrigsäurekonzentration entspricht.

Es wurden 3 Versuchreihen mit 0,25, 0,50 und 1,00 Molen Ammoniumchlorid pro Liter angestellt; innerhalb einer Reihe wurde die Konzentration des Ammoniumchlorids konstant gehalten, während die Salzsäurekonzentration von Versuch zu Versuch gesteigert wurde. Die Salpetrigsäurekonzentration war stets 0,0100 Mole/Liter.

Versuchsergebnisse.

In Tabelle 1 und Abb. 3 sind die Anfangsgeschwindigkeiten in Abhängigkeit von der Salzsäurekonzentration dargestellt. Man erkennt,

[21] Dieser Befund stimmt überein mit den mir zur Zeit meiner Versuche unbekannt gewesenen Ergebnissen von *H. Schmid* und *R. Pfeifer*[4].

daß bis etwa 5 Mole Salzsäure pro Liter die Geschwindigkeit mit der Salzsäurekonzentration zunimmt[21]. Um die „katalytische Wirksamkeit der Salzsäure" in diesem Bereich besser zum Ausdruck zu bringen, ist in Abb. 4 die Geschwindigkeit v_0 der Stickstoffentwicklung gegen die mittlere Ionenaktivität $a_\pm$ der Salzsäure aufgetragen. Der lineare Anstieg der Geschwindigkeit zeigt, daß eine Wasserstoffionenkatalyse oder Chlorionenkatalyse vorliegt.

Die Berechnung von $a_\pm$ erfolgte nach der Definitionsgleichung

$$a_\pm = m_\pm \gamma.$$

Es bedeutet $m_\pm$ die mittlere Ionenmolarität und γ den Aktivitätskoeffizienten der Salzsäure. Bei der Berechnung blieb der Gehalt der Lösungen an Ammoniumchlorid (und salpetriger Säure) unberücksichtigt und für den Aktivitätskoeffizienten wurden Literaturwerte[22], die sich auf reine Salzsäure beziehen, verwendet. Zur Umrechnung der Konzentration in Molarität (Mole Salzsäure pro 1000 g Wasser) wurden für die Dichte der Salzsäure gleichfalls Literaturwerte[23] verwendet, mit denen die tatsächlichen Werte der Versuchslösungen mit dem geringsten Ammoniumchloridzusatz auf 1% übereinstimmten.

Auswertung der Versuchsergebnisse.

1. Die Methode zur Berechnung der Hydrolysenkonstante des Nitrosylchlorids. Wie schon gezeigt wurde, ist die Geschwindigkeit v_0 der Salpetrigsäurekonzentration[24] proportional:

$$v_0 = \text{prop. } [HNO_2], \qquad (1)$$

wobei der Proportionalitätsfaktor noch von der (innerhalb einer Versuchsreihe gleichbleibenden) Ammoniumionenkonzentration und von der Konzentration der Salzsäure abhängig ist.

Das Geschwindigkeitsmaximum kommt durch Überlagerung zweier einander entgegenwirkender Effekte der Salzsäure zustande: Bei Erhöhung der Salzsäurekonzentration tritt einerseits infolge ihrer katalytischen Wirksamkeit eine Geschwindigkeitserhöhung ein; anderseits wird in steigendem Maße salpetrige Säure zur Bildung von Nitrosylchlorid verbraucht, wodurch die Salpetrigsäurekonzentration und damit auch die ihr proportionale Geschwindigkeit vermindert werden[25].

[22] *Landolt-Börnstein*, Physikalisch-chemische Tabellen (5. Aufl., Berlin, Springer-Verlag, 1931), 2. Ergänzungsband, 2. Teil, S. 1118 [Originalliteratur: *M. Randall* und *L. E. Young*, J. Amer. Chem. Soc. **50**, 989 (1928)].

[23] *Landolt-Börnstein*, Physikalisch-chemische Tabellen (5. Aufl., Berlin, Springer-Verlag, 1931), 2. Ergänzungsband, 1. Teil, S. 272 (Dichte von Salzsäure bei 20° C in Abhängigkeit von der Normalität) und S. 254 (Interpolationstafel für Dichteänderungen von Salzsäure für 1° C in der Nähe von 20° C).

[24] In Lösungen mit größerer Salzsäurekonzentration gilt — solange Nitrosylchloridbildung praktisch unberücksichtigt bleiben kann — $[HNO_2] = (HNO_2)$. Dabei bedeuten die eckigen Klammern die wirklichen und die runden Klammern die analytischen Konzentrationen.

Wenn man in Abb. 4 den ansteigenden Teil der Kurve, welche die Abhängigkeit der Geschwindigkeit von der mittleren Ionenaktivität darstellt, über das Maximum hinaus ein Stück extrapoliert, dann erhält man den weiteren Verlauf der Geschwindigkeitszunahme, der durch die fortgesetzte Steigerung der Salzsäurekonzentration eintreten sollte. Daß diese Geschwindigkeitszunahme nicht tatsächlich eintritt, ist darauf zurückzuführen, daß die wirkliche Konzentration der Salpetrigsäure durch Verbrauch zur Bildung von Nitrosylchlorid geringer geworden ist. Bei Salzsäurekonzentrationen im Bereiche des linearen Teiles des aufsteigenden Astes ist die wirkliche Salpetrigsäurekonzentration konstant, und zwar praktisch gleich der analytischen Konzentration des zugesetzten Natriumnitrits:

$$\text{im ansteigenden Teil: } [HNO_2] = (NaNO_2) = (HNO_2). \qquad (2)$$

Bei höheren Salzsäurekonzentrationen liegt ein Teil der salpetrigen Säure als Nitrosylchlorid und nur der restliche Teil in freier Form vor; dieser letztere wird naturgemäß um so kleiner, je größer der Salzsäurezusatz wird, weil das Gleichgewicht

$$HCl + HNO_2 \rightleftarrows H_2O + NOCl \qquad (3)$$

sich immer mehr auf die Seite der nicht hydrolysierten Nitrosylverbindung verschiebt:

$$\text{im abfallenden Teil: } [HNO_2] = (HNO_2) - [NOCl]. \qquad (4)$$

Legt man nicht allzuweit hinter dem Maximum eine Parallele zur Ordinatenachse und bringt sie sowohl mit dem extrapolierten, aufsteigenden und mit dem experimentell gefundenen Teil der Kurve zum Schnitt, dann erhält man drei Abschnitte $(a + d)$[26], b und c. Der Abschnitt c ist gleich der „Soll"-Anfangsgeschwindigkeit ${}_1v_0$, die auftreten müßte, wenn keine Nitrosylverbindung gebildet wird:

$$c = {}_1v_0 = \text{prop. } (HNO_2). \qquad (5)$$

Der Abschnitt b ist gleich der tatsächlichen, experimentell gefundenen Geschwindigkeit v_0, die also der wirklichen Salpetrigsäurekonzentration proportional ist:

$$b = v_0 = \text{prop. } [HNO_2]. \qquad (6)$$

Die Differenz der beiden Abschnitte c und b ergibt den Abschnitt $(a + d)$:

$$c - b = a + d = \text{prop. } \{(HNO_2) - [HNO_2]\}. \qquad (7)$$

[25] Zu dieser Deutung des Geschwindigkeitsmaximums bin ich unabhängig von *H. Schmid* und *R. Pfeifer* gekommen, die sie schon 1939 in der mir unbekannt gewesenen Dissertation niedergelegt haben.

[26] Die Bedeutung von d wird später bei der Besprechung der Verteilung des Nitrosylchlorids zwischen flüssiger und gasförmiger Phase ersichtlich.

Nach Gl. (4) ist der Ausdruck in der geschlungenen Klammer gleich der wirklichen Konzentration des Nitrosylchlorids. Es gilt daher:

$$(a + d) = \text{prop. } [NOCl]. \tag{8}$$

Der Quotient V aus den Abschnitten b und $(a + d)$ stellt demnach das Verhältnis V der wirklichen Konzentration von salpetriger Säure und Nitrosylchlorid dar:

$$V = \frac{b}{(a+d)} = \frac{\text{prop. } [HNO_2]}{\text{prop. } [NOCl]} = \frac{[HNO_2]}{[NOCl]}. \tag{9}$$

Die Kenntnis des Wertes von V ist zur Berechnung der Hydrolysenkonstante des Nitrosylchlorids ausreichend, wie die folgende Überlegung zeigt.

In der Massenwirkungskonstante des Hydrolysengleichgewichtes (3)

$$K = \frac{a_{HNO_2} \cdot a_{HCl}}{a_{NOCl} \cdot a_{H_2O}} = \frac{[HNO_2] \cdot f_{HNO_2} \cdot a_{HCl}}{[NOCl] \cdot f_{NOCl} \cdot a_{H_2O}} \tag{10}$$

sind nach *H. Schmid* und *A. Maschka*[2] die Aktivitätskoeffizienten f_{HNO_2} und f_{NOCl} von unionisierter salpetriger Säure und Nitrosylchlorid praktisch gleich; sie kürzen sich deshalb aus dem Ausdruck heraus, wodurch man für die Hydrolysenkonstante erhält:

$$K = \frac{[HNO_2] \cdot a_{HCl}}{[NOCl] \cdot a_{H_2O}} = V \cdot \frac{a_{HCl}}{a_{H_2O}}.$$

Aus der eben zitierten Arbeit ergibt sich ferner, daß durch die Anwesenheit geringer Mengen von Nichtelektrolyten und Elektrolyten[27] die Aktivitäten der Salzsäure und des Wassers in so hochkonzentrierten Gleichgewichtsmischungen gegenüber den Werten in reiner Salzsäure praktisch nicht geändert werden. Es dürfen also die Aktivitäten von Salzsäure a_{HCl} und von Wasser a_{H_2O} in den vorliegenden Systemen gleichgesetzt werden jenen in rein wäßrigen Salzsäurelösungen. Da diese aus der Literatur bekannt sind, genügt somit die Kenntnis des Wertes von V zur Berechnung der Hydrolysenkonstante.

2. Die Verteilung von Nitrosylchlorid zwischen Lösung und Gasphase. Bei der Berechnung des Faktors V ist der Umstand zu berücksichtigen, daß infolge seiner Flüchtigkeit[28] Nitrosylchlorid auch in der Gasphase vorliegt. Es gilt daher nicht die einfache Beziehung, daß die Summe aus den wirklichen Mengen von salpetriger Säure ($[HNO_2] \cdot V_{Lösung}$) und

[27] Als Elektrolyt liegt dort bloß Natriumchlorid vor, herrührend aus dem Umsatz von Natriumnitrit und Salzsäure. Ob und inwieweit die hier außerdem noch vorhandene geringe Menge Ammoniumchlorid eine Rolle spielt, wird noch besprochen.

[28] Sdp.: — 5,8° C (760 mm) [*M. Trautz* und *W. Gerwig*, Z. anorg. Chem. **134**, 409 (1924)].

Nitrosylchlorid ($[NOCl] \cdot V_{Lösung}$) in der Lösung gleich ist der analytischen Menge der salpetrigen Säure ($(HNO_2) \cdot V_{Lösung}$)[29]:

$$[HNO_2] \cdot V_{Lösung} + [NOCl] \cdot V_{Lösung} \neq (HNO_2) \cdot V_{Lösung}.$$

Es ist vielmehr auf der linken Seite dieser Gleichung noch die wirkliche Menge ($[NOCl] \cdot V_{Gasphase}$) des in der Gasphase vorhandenen Nitrosylchlorids als Summand hinzuzufügen:

$$[NOCl] \cdot V_{Gas} + [HNO_2] \cdot V_{Lösung} + [NOCl] \cdot V_{Lösung} = (HNO_2) \cdot V_{Lösung}.$$

Die Menge des gasförmigen Nitrosylchlorids ergibt sich experimentell. Bei Versuchen mit Salzsäurekonzentrationen über etwa 3,5 Mol/Liter stellte sich innerhalb der ersten Minuten das Verteilungsgleichgewicht des Nitrosylchlorids zwischen der wäßrigen und der gasförmigen Phase ein. Dies konnte man daran erkennen, daß in den ersten Minuten sich weit mehr „Gas entwikkelte" als dem aus der Ammoniumnitritzersetzung entstehenden Stickstoff entsprach, weil eben auch das Nitrosylchlorid zum Teil in die Gasphase überging.

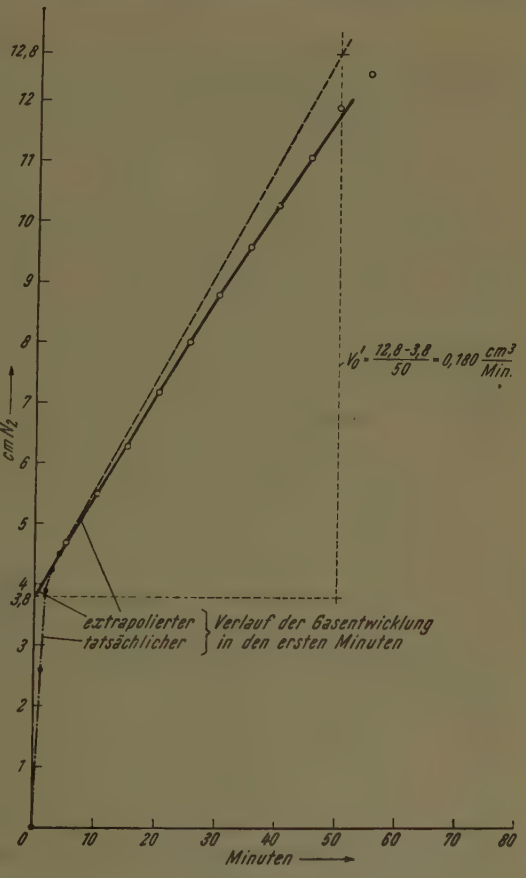


Abb. 5.
Zur Bestimmung des in der Gasphase vorhandenen NOCl. (Vers.-Nr. 180).

In Abb. 5 ist gezeigt, wie bei solchen Versuchen durch Extrapolation außer v_0' auch die Menge des gasförmigen Nitrosylchlorids bestimmt wurde. Sie nimmt naturgemäß mit steigender Konzentration des ge-

[29] Die analytische Menge ($(HNO_2 \cdot V_{Lösung})$ der salpetrigen Säure ist aus der Zusammensetzung der Reaktionslösung bekannt. Bei allen Versuchen betrug die analytische Konzentration der salpetrigen Säure

lösten Nitrosylchlorids, also mit steigender Salzsäurekonzentration, zu. Diese Zunahme erfolgte bis zirka 6 Mole Salzsäure pro Liter ziemlich linear mit der Salzsäurekonzentration und blieb bei höheren Konzentrationen gegenüber der Linearität zurück. Innerhalb der Versuchsfehler ist ein Aussalzeffekt durch Ammoniumchlorid nicht festzustellen.

Tabelle 2. Berechnung des Korrekturwertes d für Abb. 4.

Der Wert d entspricht dem Nitrosylchlorid in der Gasphase, das mit dem Nitrosylchlorid in der Lösung im Gleichgewicht steht.
(NH_4Cl = 0,250 Mole/Liter, (HNO_2) = 0,0100 Mole/Liter, 25° C; Volumen der Lösung: 100 ccm, Volumen der Gasphase: 400 ccm.

$\frac{\text{Mole HCl}}{\text{Liter}}$	$NOCl_{Gas}$ in ccm (bei 25° C und ca. 1 Atm.; gemittelte Werte)	$NOCl_{Gas}$ in % vom insgesamt möglichen NOCl (= 25 ccm) ausgedrückt	% NOCl in mm ausgedrückt, bezogen auf $c = a + b + d$ in Abb. 4		*Ostwald*sche Löslichkeit α' von NOCl $\alpha' = \frac{[NOCl]_{Lösung}}{[NOCl]_{Gas}}$
			$c = a + b + d$	d	
5,00	2,8	11,2	50	5,6	8,7
5,25	3,4	13,6	57,7	7,8	8,7
5,50	4,0	16,0	66,5	10,7	9,0
5,75	4,5	18,0	77	13,9	9,2
6,00	5,0	20,0	90	18,0	9,3
6,25	5,5	22,0	103	22,7	9,3

In Spalte 2 der Tabelle 2 sind Mittelwerte für die Menge des gasförmigen Nitrosylchlorids (in ccm bei 25° C und einem Gesamtdruck von rund einer Atmosphäre) in Abhängigkeit von der Salzsäurekonzentration angegeben. Aus diesen Werten wurde die *Ostwald*sche Löslichkeit α' für Nitrosylchlorid berechnet und gleichfalls in Tabelle 2, letzte Spalte, verzeichnet. Als Volumen der Gasphase wurde dabei nur der Gasraum in der Ente genommen, das sind 400 ccm, während die englumige Glasspirale und das Volumen der Gasbürette nicht berücksichtigt wurden. Dies ist deshalb berechtigt, weil die Diffusion des gasförmigen Nitrosylchlorids in und durch die enge Glasspirale nur sehr langsam vor sich gehen kann und in den ersten Minuten völlig vernachlässigbar ist. Die angegebenen Werte für α' gelten für die obwaltenden Versuchsbedingungen, unter denen also sowohl salpetrige Säure (Stickoxydpartialdruck von rund einer Atmosphäre), als auch gelöstes Nitrosylchlorid (hohe Salzsäurekonzentration, Gegenwart von salpetriger Säure in der entsprechenden Gleichgewichtskonzentration) beständig sind. Der Nitrosylchloridpartialdruck variierte, wie man leicht berechnet, zwischen 0,005 und 0,015 Atmosphären, α' wird, in guter Übereinstim-

0,0100 Mole/Liter. Das Volumen V der Reaktionslösung war immer 100 ccm. Dies ergibt eine analytische Menge von 0,00100 Molen salpetriger Säure.

mung mit dem von *H. Schmid, K. Ableidinger* und *G. Lukk*[30] gefundenen *Henry*schen Koeffizienten, zu rund 9 berechnet.

Der nächste Schritt zur Berechnung von $V = [HNO_2]/[NOCl]$ besteht darin, die bekannte Menge gasförmigen Nitrosylchlorids von der Strecke $(a + d)$ in Abzug zu bringen. Es wurde folgender Weg eingeschlagen:

Die Strecke c entspricht immer derselben analytischen Gesamtmenge an salpetriger Säure, nämlich einem Millimol; die Länge dieser Strecke wird aber mit steigender Salzsäurekonzentration größer. Sie entspricht — wenn das Gleichgewicht völlig auf der Seite des Nitrosylchlorids läge — einem Millimol gasförmigen Nitrosylchlorids, das sind unter den Versuchsbedingungen rund 25 ccm. Die bei jedem Versuch vorliegende, experimentell bestimmte Menge von gasförmigem Nitrosylchlorid wird in Prozenten vom insgesamt möglichen Nitrosylchlorid (~ 25 ccm) ausgedrückt (vgl. Spalte 3 in Tabelle 2). Im Diagramm (Abb. 4) entspricht dann dem gasförmigen Nitrosylchlorid dieser Bruchteil d der jeweiligen Länge der Strecke $c = a + b + d$. Wird d von c abgezogen, dann bleibt die Summe von a und b zurück, so daß es möglich ist, den Wert von $V = [HNO_2]/[NOCl] = b/a$ zu ermitteln, der zur Berechnung der Hydrolysenkonstante nötig ist.

3. Berechnung der Hydrolysenkonstante des Nitrosylchlorids. Die Hydrolysenkonstante K wird als Produkt der Faktoren V und A berechnet, wobei A den Quotienten der Aktivitäten von Salzsäure a_{HCl} und Wasser a_{H_2O} bedeutet:

$$K = \frac{a_{HCl}\,[HNO_2]}{a_{H_2O}\,[NOCl]} = A \cdot V.$$

Für den Bereich der Salzsäurekonzentration von 5,00 bis zu 6,25 Molen pro Liter wurden aus Abb. 4 die V-Werte für die Reihe mit 0,250 Molen Ammoniumchlorid pro Liter entnommen und in Tabelle 3 mit den A-Werten und den sich ergebenden Werten für die Hydrolysenkonstante K zusammengestellt.

Es wird jenen Werten von K das größte Gewicht beizulegen sein, wo V nahe bei eins liegt, weil in diesem Bereich V gegenüber Schwankungen in a oder b am unempfindlichsten ist. Es ergibt sich mithin für die Hydrolysenkonstante:

$$K = \frac{a_{HCl} \cdot a_{HNO_2}}{a_{H_2O} \cdot a_{NOCl}} = (9{,}0 \pm 0{,}3) \cdot 10^2 \quad (25^\circ\,C).$$

Dieser Wert ist in guter Übereinstimmung mit dem von *H. Schmid* und *A. Maschka*[2] angegebenen [$K = (8{,}8 \pm 0{,}4)\,10^2 \ldots 25^\circ$ C].

Zur Berechnung von A wurden wieder Literaturwerte[22] für die Aktivitätskoeffizienten der Salzsäure und die Aktivität des Wassers verwendet, die

[30] *H. Schmid* und *G. Lukk*, Ber. dtsch. chem. Ges. 75, 2027 (1942).

Tabelle 3. Berechnung der Hydrolysenkonstante K von Nitrosylchlorid als Produkt aus dem Verhältnis $V = [HNO_2]/[NOCl]_{Lösung} = b/a$ und dem Aktivitätenquotienten $A = a_{HCl}/a_{H_2O}$.

$$K = V \cdot A \quad (25° \text{ C}).$$

Mole HCl / Liter	5,00	5,25	5,50	5,75	6,00	6,25
$A \cdot 10^{-2}$	3,49	4,78	6,71	9,32	12,98	17,77
V	$\frac{33,5}{12} = 2,79$	$\frac{33}{17} = 1,94$	$\frac{31,5}{24} = 1,31$	$\frac{30,5}{32} = 0,954$	$\frac{29}{42} = 0,690$	$\frac{27,5}{53} = 0,51$
$K \cdot 10^{-2}$	(9,75)	9,28	8,80	8,88	8,96	9,22

für reine Salzsäure gelten. Die Richtigkeit des numerischen Wertes der Hydrolysenkonstante ist an das Zutreffen der Annahme geknüpft, daß die Aktivitäten der Salzsäure und des Wassers durch die Anwesenheit des Ammoniumchlorids nicht verändert werden gegenüber den Werten in rein wäßriger Salzsäure. Eine probeweise vorgenommene Berechnung mit den V-Werten aus den Reihen mit 1,00 und 0,500 Molen Ammoniumchlorid pro Liter lieferte Werte für K, die bis zirka 60% tiefer liegen als bei nur 0,25 Mole Ammonchlorid pro Liter. Infolge des größeren Ammoniumchloridzusatzes wird offenbar die Aktivität der Salzsäure erhöht, so daß nur mit den entsprechend höheren Werten für die Aktivitätskoeffizienten der Salzsäure richtige Werte für A und K[31] resultieren.

Wie aus Abb. 4 ersichtlich ist, steigt bei Verdopplung der Ammoniumchloridkonzentration die Geschwindigkeit etwas stärker als auf den doppelten Wert an. Diese Tatsache kann — wenn man 1. Ordnung für die Ammoniumionen annimmt, was ja offenbar der Fall ist — damit erklärt werden, daß der Aktivitätskoeffizient der Salzsäure bei der erhöhten Ammoniumchloridzugabe nicht mehr unverändert bleibt, sondern größer wird.

Daß bei größeren Salzzusätzen die Aktivität der Salzsäure stark zunimmt, ergibt sich aus einigen diesbezüglichen Versuchen. Als zuzusetzendes Salz wurde Lithiumchlorid gewählt, weil es auch in relativ konzentrierten Salzsäuren noch hinreichend löslich ist. Bei allen mit Lithiumchloridzusatz vorgenommenen Versuchen betrug die Konzentration des Ammoniumchlorides 0,500 Mole pro Liter. Die Salzsäurekonzentration wurde zunächst zwischen 4,5 bis 5,0 Molen pro Liter Lösung gewählt, weil in diesem Intervall das Maximum der Geschwindigkeit liegt und somit kleine Unterschiede in den Salzsäurekonzentrationen der einzelnen Versuche praktisch keine Änderung der Geschwindigkeit verursachen. Die Ergebnisse dieser Versuche sind in Tabelle 4 (Vers. 32 bis 37) verzeichnet und in Abb. 6 dargestellt.

Es ergibt sich, daß unter sonst gleichen Versuchsbedingungen der Zusatz von Lithiumchlorid die Geschwindigkeit herabsetzt. Weitere Versuche mit Lithiumchloridzusatz wurden mit Salzsäure der Konzentration 3,1 Mole pro Liter vorgenommen; ihre Resultate sind gleichfalls in Tabelle 4 angegeben und in Abb. 7 graphisch dargestellt.

[31] Auf diese Weise können allenfalls die Aktivitätskoeffizienten der Salzsäure in Lösungen von Chloriden ermittelt werden.

Es ist ersichtlich, daß in diesem Falle der Salzzusatz zunächst eine Steigerung der Geschwindigkeit bewirkt, während bei weiterem Zusatz über einen bestimmten Wert hinaus wieder ein Abfall der Geschwindigkeit erfolgt.

Die erhaltenen Kurven sind so zu deuten, daß durch Salzzusatz der Aktivitätskoeffizient der Salzsäure offenbar praktisch im gleichen Ausmaße vergrößert wird wie bei Zugabe einer gleich großen Menge Salzsäure. Dieser Befund steht in Übereinstimmung mit dem von *Hawkins*[32], der direkte Messungen des Aktivitätskoeffizienten von Salzsäure in ein -einwertigen Chloridlösungen bei konstanter Totalmolarität ausführte. Er fand, daß in Lithiumchlorid-Salzsäurelösungen, deren konstante Totalmolarität größer als 3 ist, der Aktivitätskoeffizient der Salzsäure sogar etwas größer ist als in reiner Salzsäure derselben Molarität.

Mit den Ergebnissen dieser Salzversuche steht der Befund im Einklang, der sich durch Vergleich der Resultate der Versuche mit verschieden großen Ammoniumchloridzusätzen ergibt — nämlich daß bei Verdoppelung bzw. Vervierfachung der Ammoniumchloridkonzentration die Geschwindigkeit auf einen größeren als den doppelten bzw. vierfachen Wert ansteigt —, weil auch in diesem Fall offenbar eine Erhöhung des Aktivitätskoeffizienten der Salzsäure durch Salzzusatz (Ammoniumchlorid) eintritt. Da sich jedoch beim niedrigsten Ammoniumchloridniveau (= 0,250 Mole/Liter) richtige Werte für die Hydrolysenkonstante ergeben, ist der Schluß berechtigt, daß bei diesem geringen Ausmaß des Salzzusatzes keine nennenswerte Erhöhung der Aktivitätskoeffizienten der Salzsäure eintritt.

Tabelle 4. Ergebnisse von Versuchen mit Zusatz von Lithiumchlorid. (HNO_2) = 0,0100 Mole/Liter, (NH_4Cl) = 0,500 Mole/Liter, 25° C.

Nr.	Konzentration in Molen pro Liter Lösung		v_0 $\left(\frac{\text{Nccm}}{\text{Min.}}\right)$
	HCl	LiCl	
32	4,38	5,99	0,015
33	4,53	4,88	0,025
34	4,85	3,77	0,050
35	4,95	2,66	0,167
36	4,96	1,54	0,313
37	4,96	1,09	0,321
38	3,12	1,04	0,289
39	3,11	2,68	0,481
40	3,14	1,58	0,360
41	3,06	4,85	0,094
42	3,11	3,73	0,252
43	3,11	3,24	0,363
44	3,10	2,25	0,433

Über den Einfluß des Salpetrigsäurezerfalles auf die Geschwindigkeit — also ob in den gemessenen v_0'-Werten nicht bloß die Menge des entwickelten Stickstoffes enthalten ist, sondern etwa auch das durch den Zerfall der salpetrigen Säure entstehende Stickoxyd — ist folgendes zu sagen: Salpetrige Säure der Konzentration 0,01 Mol/Liter, die unter einem Stickoxyddruck von einer Atmosphäre steht, ist praktisch stabil. Auf Grund der von *E. Abel* und *H. Schmid*[15] angegebenen Gleichung läßt sich die pro Min. gebildete Stickoxydmenge in diesem Falle nicht (genau) berechnen, weil diese Gleichung nur im Bereiche der ionalen Konzentration $j < 3$ verifiziert wurde. Die weitaus überwiegende Zahl der Versuche der vorliegenden Arbeit wurden aber in Lösungen mit wesentlich höheren Werten der ionalen Konzentration ausgeführt. Es wurden daher einige diesbezügliche Orientierungsversuche angestellt, und zwar a) solche mit verminderter Salpetrigsäurekonzentration ((HNO_2) = 0,005 Mole/Liter) und b) solche ohne Ammoniumchloridzusatz. Aus den Versuchen, die bei halb so großer Konzentration der salpetrigen Säure (0,005 Mole/Liter) vor sich gingen, kann — wie eine einfache Über-

[32] *J. E. Hawkins*, J. Amer. Chem. Soc. **54**, 4480 (1932).

legung zeigt — nur dann der halbe Wert für v_0' erwartet werden, wenn die Salpetrigsäurezersetzung auch in der konzentrierteren, also 0,01 molaren Lösung keinen Beitrag zu v_0' liefert. Aus den Versuchen der zweiten Gruppe (ohne Ammoniumchlorid) ergab sich direkt, daß praktisch keine Stickoxydentwicklung erfolgt. In diesem Fall ist nämlich eine Stickstoffbildung nicht möglich, so daß eine allenfalls auftretende Gasentwicklung nur durch das Entstehen von Stickoxyd aus salpetriger Säure erklärlich wäre. Versuche dieser Art lieferten praktisch keine Gasentbindung ($v_0' < 10^{-3}$ ccm/Min.).

Durch die Übereinstimmung des auf diesem Weg erhaltenen Wertes für die Hydrolysenkonstante von Nitrosylchlorid mit einem auf völlig andere Weise erhaltenen, scheint die Richtigkeit und Brauchbarkeit der dargelegten Methode bewiesen. Sie gestattet unter günstigen Bedingungen auf Grund kinetischer Messungen die Bestimmung von Gleichgewichten der allgemeinen Form:

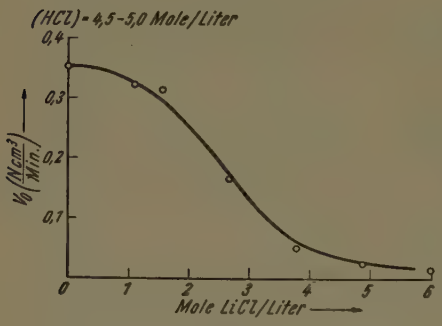


Abb. 6.

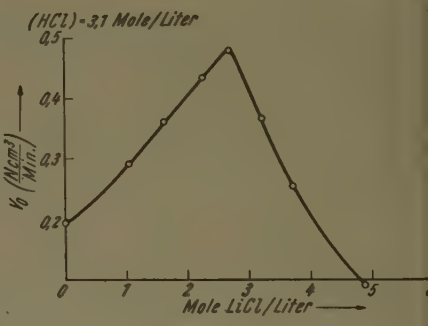


Abb. 7.

Änderung der Anfangsgeschwindigkeit v_0 mit der Konzentration des zugesetzten Neutralsalzes (Lithiumchlorid). $(HNO_2) = 0{,}0100$ Mole/Liter, $(NH_4Cl) = 0{,}500$ Mole/Liter, 100 cm³ Reaktionslösung, 25° C.

$$A + H_2O \rightleftarrows B + C,$$

bei denen durch Zugabe eines Stoffes D eine Reaktion ausgelöst wird, für die B (oder C) Reaktionspartner und C (oder B) Katalysator ist.

Zusammenfassung.

1. Es wird die Geschwindigkeit der Stickstoffentwicklung aus Ammoniumnitrit in stark salzsaurer Lösung bei 25° C untersucht. Die Versuchslösungen werden durch Eintragen von Ammoniumchlorid- und Nitritlösungen in Salzsäure bereitet. Die analytischen Konzentrationen werden in folgenden Bereichen variiert: Ammoniumchlorid 0,250 bis 1,00, salpetrige Säure 0,00500 bis 0,0100 und Salzsäure 0,25 bis 9,0 Mole pro Liter Lösung.

2. Es wird gefunden, daß die Geschwindigkeit den Konzentrationen der salpetrigen Säure und des Ammoniumchlorids sowie auch der mittleren

Ionenaktivität der Salzsäure proportional ist und daß sie mit zunehmender Salzsäurekonzentration durch ein Maximum geht[33].

3. Das Geschwindigkeitsmaximum wird durch die Annahme erklärt, daß ab einer gewissen Salzsäurekonzentration merkliche Mengen von salpetriger Säure zur Bildung von Nitrosylchlorid verbraucht werden. Die dadurch bedingte Verminderung der Salpetrigsäurekonzentration bewirkt den Geschwindigkeitsabfall[33].

4. Daraus wird eine Methode entwickelt, die es gestattet, auf Grund der kinetischen Messungen die Hydrolysenkonstante des Nitrosylchlorids zu berechnen. Sie ist allgemein anwendbar auf Gleichgewichte der Form

$$A + H_2O \rightleftarrows B + C,$$

bei denen durch Zugabe eines Stoffes D eine Reaktion ausgelöst wird, für die B (oder C) Reaktionspartner und C (oder B) Katalysator ist.

5. Zusatz von Lithiumchlorid zu den Reaktionslösungen beeinflußt die Reaktionsgeschwindigkeit. Aus der Art der festgestellten Geschwindigkeitsänderungen ist zu schließen, daß durch Salzzusatz der Aktivitätskoeffizient der Salzsäure erhöht wird, daß aber ein geringer Ammoniumchloridzusatz (0,25 Mole/Liter) praktisch noch wirkungslos ist.

---

[33] Hierfür gilt das gleiche wie in Anm. 25 auf S. 863 niedergelegt.

Kinetische Bestimmung der Hydrolysenkonstante von Nitrosylschwefelsäure.

(Die Geschwindigkeit der Ammoniumnitritzersetzung in stark schwefelsaurer Lösung.)

Von

A. Maschka.

Aus dem Institut für Physikalische Chemie der Technischen Hochschule Wien.

Mit 5 Abbildungen.

(Eingelangt am 15. Juni 1953. Vorgelegt in der Sitzung am 25. Juni 1953.)

Die in der vorhergehenden Mitteilung[1] beschriebene kinetische Methode zur Bestimmung des Hydrolysengleichgewichtes von Nitrosylverbindungen wird auf das Nitrosylbisulfat angewendet. Aus der gewonnenen Hydrolysenkonstante wird mit Hilfe von Literaturdaten die freie Bildungsenthalpie von gelöstem Nitrosylbisulfat berechnet.

Im folgenden wird berichtet über die Untersuchung der Geschwindigkeit der Stickstoffentwicklung aus Ammoniumnitrit gemäß der Gleichung

$$NH_4NO_2 = N_2 + 2\,H_2O$$

in stark schwefelsauren Lösungen. Aus der Abhängigkeit der Geschwindigkeit von der Konzentration der Schwefelsäure wird die Hydrolysenkonstante von Nitrosylbisulfat berechnet.

Experimentelles.

Untersuchungsmethodik, Apparatur, Bezeichnungen und Auswertung der Versuchsergebnisse sind ebenso, wie dies in der angeführten Arbeit[1] beschrieben ist. In diesem Falle wurden in analoger Weise die Versuchslösungen hergestellt durch Einbringen von Ammoniumsulfat in Schwefelsäure. Die zur Reaktionsauslösung erforderliche salpetrige Säure befand sich in Form von Natriumnitritlösung im Zerbrechgefäß.

[1] *A. Maschka*, Mh. Chem. 84, 853 (1953).

Es wurden drei Reihen von Versuchen angestellt, und zwar mit 0,250, 0,500 und 1,00 Molen Ammoniumsulfat pro Liter Lösung. Der Schwefelsäurezusatz wurde im Bereich von 2 bis 10 Mole pro Liter variiert. Die Konzentration der Salpetrigsäure betrug 0,01 Mol pro Liter. Versuchstemperatur war 25° C.

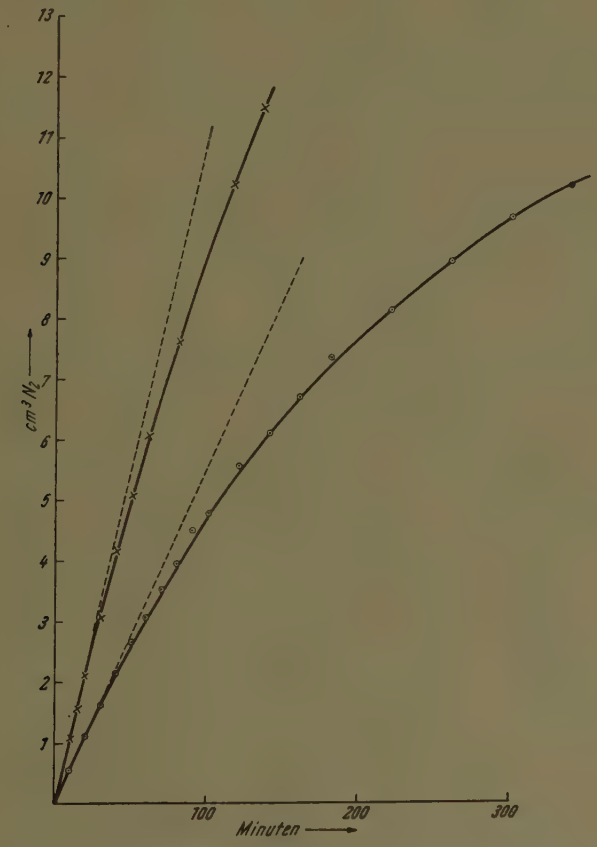


Abb. 1.

Abhängigkeit der Geschwindigkeit der Stickstoffentwicklung von der Konzentration der salpetrigen Säure.

$(H_2SO_4) = 7{,}00$ Mole/Liter, $((NH_4)_2SO_4) = 0{,}500$ Mole/Liter, 100 ccm Reaktionslösung. $b = 749$ mm Hg, 25° C.

× $(HNO_2) = 0{,}100$ Mole/Liter, $v_0' = 0{,}111 \frac{\text{ccm}}{\text{Min.}}$, $v_0 = 0{,}100 \frac{\text{ccm}}{\text{Min.}}$. (Versuch Nr. 95.)

o $(HNO_2) = 0{,}0050$ Mole/Liter, $v_0' = 0{,}056 \frac{\text{ccm}}{\text{Min.}}$, $v_0 = 0{,}051 \frac{\text{ccm}}{\text{Min.}}$. (Versuch Nr. 96.)

Bezüglich des Geschwindigkeitsgesetzes der Ammoniumnitritzersetzung in stark schwefelsaurer Lösung ist die Vermutung naheliegend, daß es gleich dem in salzsaurer Lösung ist, daß also die Geschwindigkeit

der Stickstoffentwicklung proportional ist den wirklichen Konzentrationen der Ammoniumionen und der salpetrigen Säure sowie der mittleren Ionenaktivität der zugesetzten starken Säure. Für den Zweck der vor-

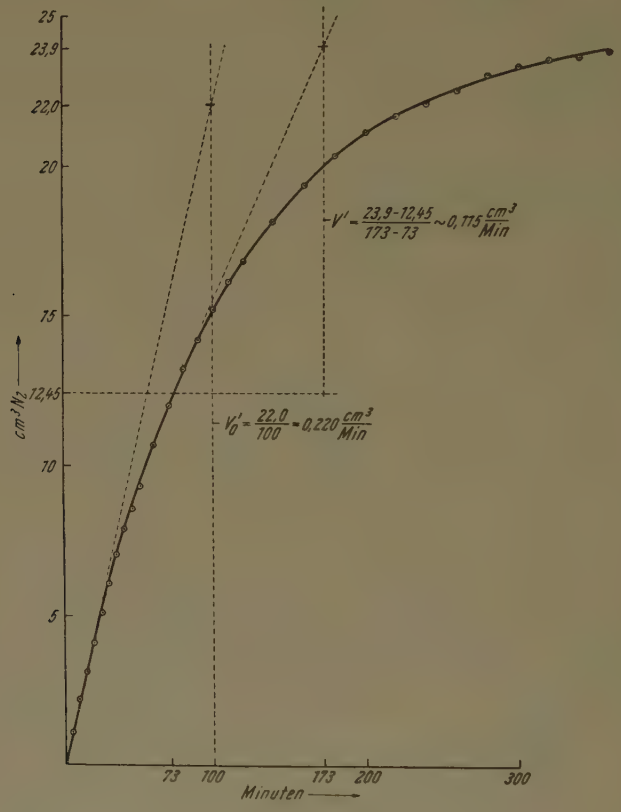


Abb. 2.

Zur Bestimmung der Ordnung von HNO_2.

Versuch Nr. 106.

100 cm³ Reaktionslösung: $(HNO_2) = 0{,}0100$ Mole/Liter

$((NH_4)_2SO_4) = 1{,}00$ „

$(H_2SO_4) = 7{,}46$ „

$b = 745$ mm Hg, $\vartheta = 25^0$ C.

Unter diesen Versuchsbedingungen sind ~ 24,9 cm³ (= 1 Millimol) N_2 entwickelbar. Nachdem die Hälfte davon, 12,45 cm³, entwickelt ist, beträgt die Konzentration der salpetrigen Säure nur noch die Hälfte des ursprünglichen Wertes. Zu diesem Zeitpunkt besitzt die Geschwindigkeit v' der N_2-Entwicklung auch nur den halben Wert der Anfangsgeschwindigkeit v'_0, woraus sich die erste Ordnung für (HNO_2) ergibt.

liegenden Arbeit ist es nötig zu wissen, ob auch in diesem Falle die Geschwindigkeit proportional ist der ersten Potenz der Salpetrigsäurekonzentration und der mittleren Ionenaktivität der Schwefelsäure. Die

Bestimmung der Ordnung der salpetrigen Säure erfolgte durch Variation ihrer Anfangskonzentration[2]. Wie Abb. 1 zeigt, sinkt bei Halbierung der Salpetrigsäurekonzentration die Anfangsgeschwindigkeit auf den halben Wert. Aus Abb. 2 ergibt sich, daß in jenem Stadium der Reaktion, wo die Hälfte des insgesamt entwickelbaren Stickstoffes entstanden ist — wo also auch die Salpetrigsäurekonzentration auf den halben ursprünglichen Wert gesunken ist —, die Geschwindigkeit ebenfalls auf die Hälfte der Anfangsgeschwindigkeit zurückgegangen ist (vgl. Tabelle 1). Daraus ergibt sich eindeutig die erste Ordnung für die salpetrige Säure[3].

Tabelle 1. Versuche bei verschiedenen Konzentrationen von salpetriger Säure, Ammoniumsulfat und Neutralsalzen (25° C).

Nr.	Konzentration in Molen pro Liter Lösung					v_0 $\left(\frac{\text{Nccm}}{\text{Min.}}\right)$
	H_2SO_4	HNO_2	$(NH_4)_2SO_4$	Li_2SO_4	Na_2SO_4	
90	6,35	0,0050	0,500	—	—	0,040
92	6,05	0,0050	0,500	—	—	0,034
96	7,00	0,0050	0,500	—	—	0,057
97	8,00	0,0100	—	—	—	0,000
99	6,34	0,0100	0,500	—	—	0,074
78	6,23	0,0100	0,500	—	1,00	0,074
79	6,22	0,0100	0,500	—	0,50	0,068
80	8,05	0,0100	0,500	—	0,50	0,113
81	8,00	0,0100	0,500	—	0,75	0,108
82	8,04	0,0100	0,500	—	0,25	0,135
83	6,29	0,0100	0,500	—	0,50	0,064
84	6,30	0,0100	0,500	—	0,25	0,062
85	6,28	0,0100	0,500	—	0,25	0,068
86	6,26	0,0100	0,500	—	1,00	0,070
87	6,22	0,0100	0,500	0,50	—	0,088
88	6,20	0,0100	0,500	1,00	—	0,103
91	7,85	0,0100	0,500	0,50	—	0,134
93	7,79	0,0100	0,500	1,00	—	0,111
94	7,82	0,0100	0,500	0,25	—	0,135
100	6,26	0,0100	0,500	—	0,25	0,071
101	6,30	0,0100	0,500	—	0,50	0,072
102	6,28	0,0100	0,500	—	1,00	0,072

Obzwar salpetrige Säure der Konzentration 0,01 Mol/Liter unter Stickoxyd von 1 at praktisch stabil ist, wurden zur Klarstellung der Frage, ob durch ihren Zerfall nennenswerte Mengen an Stickoxyd im Sinne der Gleichung

[2] In konzentrierter, aber nicht so konzentrierter Schwefelsäure, daß merkliche Nitrosylbisulfatbildung eintritt, gilt praktisch $(NaNO_2) = (HNO_2) = [HNO_2]$. Eckige Klammerung bezeichnet die wirkliche und runde Klammerung die analytische Konzentration.

[3] Nach freundlicher persönlicher Mitteilung von Prof. *H. Schmid* wurde diese Ordnung bereits in der Diplomarbeit von *J. Kund*, T. H. Wien (1938), festgestellt.

$$3\,HNO_2 = 2\,NO + HNO_3 + H_2O$$

entstehen, einige Versuche ohne Ammoniumsulfatzusatz ausgeführt (vgl. Tabelle 1). In diesem Falle trat praktisch keine Gasentbindung ein; mithin ist die bei Anwesenheit von Ammoniumsulfat gemessene Stickstoffentwicklung nicht verfälscht durch gleichzeitig entstehende Stickoxydmengen.

Diskussion und Auswertung der Versuchsergebnisse.

Die Werte für die Anfangsgeschwindigkeit v_0 der Stickstoffentwicklung sind in Tabelle 2 verzeichnet. In Abb. 3 ist die Geschwindigkeit

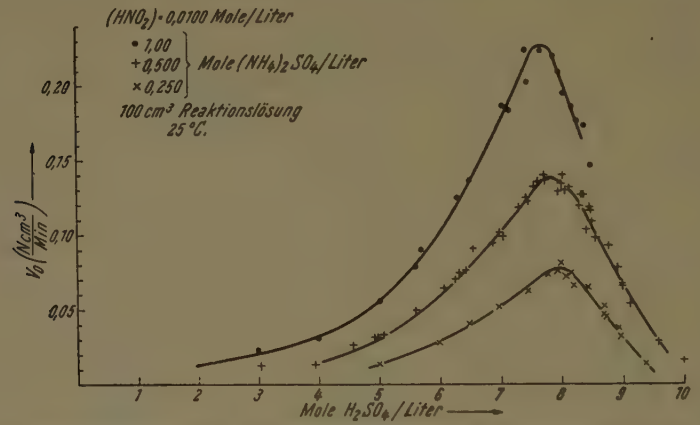


Abb. 3. Anfangsgeschwindigkeit v_0 der Stickstoffentwicklung in Abhängigkeit von der Schwefelsäurekonzentration.

der Stickstoffentwicklung in Abhängigkeit von der Schwefelsäurekonzentration dargestellt. Ebenso wie in salzsaurer Lösung tritt auch hier — in Übereinstimmung mit einem früheren Befunde von *H. Schmid* und *J. Kund*[4] — ein Geschwindigkeitsmaximum auf, das offenbar wieder durch zwei einander entgegenwirkende Effekte der Schwefelsäure zustande kommt: einerseits wird bei fortgesetzt gesteigerter Konzentration der Schwefelsäure die Ammoniumnitritzersetzung durch die „Schwefelsäure" katalytisch beschleunigt und anderseits wird immer mehr salpetrige Säure zur Bildung von Nitrosylbisulfat verbraucht, weil sich das Hydrolysengleichgewicht

$$NOHSO_4 + H_2O \rightleftharpoons H_2SO_4 + HNO_2$$

nach links verschiebt, wodurch die wirkliche Konzentration der Salpetrigsäure und daher auch die Geschwindigkeit der Ammoniumnitritzersetzung abnimmt.

[4] Siehe die Diplomarbeit *J. Kund*, Techn. Hochschule Wien (1938).

Tabelle 2. Zusammenstellung der Versuchsergebnisse. v_0' = Anfangsgeschwindigkeit der Stickstoffentwicklung in ccm pro Min., v_0 = Anfangsgeschwindigkeit der Stickstoffentwicklung in Nccm pro Min., f = Faktor zur Umrechnung der ccm in Nccm, b = Barometerstand, 25° C.
(HNO_2) = 0,0100 Mole pro Liter Lösung.

Vers. Nr.	Mole H_2SO_4 pro Liter Lösung	v_0' $\left(\frac{\text{ccm}}{\text{Min.}}\right)$	f $\left(\frac{273}{298} \cdot \frac{b}{760}\right)$	v_0 $\left(\frac{\text{Nccm}}{\text{Min.}}\right)$
Versuche mit 1,00 Mol $(NH_4)_2SO_4$ pro Liter Lösung.				
103	6,30	0,138	0,898	0,124
104	7,02	0,205	0,896	0,184
106	7,46	0,220	0,898	0,198
107	8,01	0,230	0,898	0,207
108	8,50	0,160	0,900	0,144
109	8,92	0,105	0,900	0,095
110	9,37	0,062	0,899	0,056
111	4,99	0,064	0,900	0,054
112	2,98	0,025	0,897	0,023
113	3,98	0,034	0,897	0,030
114	5,67	0,100	0,897	0,090
115	1,99	0,013	0,897	0,012
116	7,68	0,246	0,899	0,221
117	8,20	0,205	0,899	0,184
137	7,47	0,218	0,897	0,196
139	7,15	0,202	0,893	0,181
141	8,39	0,193	0,890	0,172
143	6,50	0,150	0,896	0,135
144	5,60	0,087	0,894	0,077
145	7,45	0,247	0,900	0,222
147	8,05	0,215	0,899	0,193
148	8,30	0,195	0,896	0,175
Versuche mit 0,500 Molen $(NH_4)_2SO_4$ pro Liter Lösung.				
51	8,05	0,154	0,905	0,139
52	6,09	0,071	0,905	0,064
54	10,00	0,019	0,907	0,017
55	9,11	0,058	0,908	0,053
56	7,05	0,108	0,908	0,098
57	5,07	0,037	0,909	0,034
58	3,06	0,015	0,908	0,014
59	4,57	0,028	0,900	0,025
60	5,59	0,055	0,899	0,049
61	6,55	0,100	0,896	0,090
62	7,57	0,146	0,896	0,131
63	8,56	0,108	0,901	0,097
64	9,58	0,043	0,901	0,039
66	8,35	0,140	0,902	0,126
67	7,74	0,153	0,900	0,138
68	3,95	0,015	0,896	0,013

Vers. Nr.	Mole H_2SO_4 pro Liter Lösung	v_0' $\left(\frac{\text{ccm}}{\text{Min.}}\right)$	f $\left(\frac{273}{298} \cdot \frac{b}{760}\right)$	v_0 $\left(\frac{\text{Nccm}}{\text{Min.}}\right)$
69	7,31	0,130	0,900	0,117
71	8,13	0,144	0,898	0,130
72	8,52	0,120	0,898	0,108
73	8,92	0,085	0,897	0,076
74	8,43	0,115	0,896	0,103
75	7,63	0,148	0,894	0,133
76	8,02	0,145	0,897	0,130
77	6,26	0,078	0,896	0,070
95	7,00	0,111	0,902	0,100
133	7,73	0,140	0,897	0,126
134	7,98	0,142	0,900	0,128
135	8,10	0,142	0,898	0,128
151	6,46	0,083	0,902	0,075
152	7,48	0,134	0,899	0,121
153	8,43	0,130	0,897	0,117
155	7,98	0,142	0,905	0,128
156	9,00	0,072	0,903	0,065
157	4,98	0,035	0,900	0,032
158	6,87	0,103	0,900	0,093
211	8,78	0,102	0,903	0,092
213	8,32	0,130	0,910	0,118
Versuche mit 0,250 Molen $(NH_4)_2SO_4$ pro Liter Lösung.				
118	5,00	0,016	0,900	0,014
119	5,99	0,030	0,904	0,027
120	6,98	0,056	0,905	0,051
121	7,46	0,068	0,905	0,061
122	8,00	0,888	0,903	0,080
122 r	7,93	0,083	0,902	0,074
123	8,43	0,070	0,902	0,063
124	8,94	0,041	0,901	0,037
125	9,35	0,025	0,902	0,023
126	8,16	0,083	0,903	0,074
127	8,69	0,058	0,902	0,052
128	7,79	0,081	0,899	0,072
129	6,49	0,045	0,898	0,040
130	8,68	0,050	0,898	0,045
131	8,23	0,072	0,902	0,065
132	8,11	0,080	0,900	0,072
219	8,70	0,049	0,902	0,044
220	8,96	0,047	0,903	0,042

Abb. 4 zeigt deutlich, daß — solange Nitrosylbisulfatbildung praktisch nicht in Erscheinung tritt — zwischen der Geschwindigkeit und der mittleren Ionenaktivität $a_{\pm} = \sqrt[3]{4}\, m\gamma$ der Schwefelsäure ein linearer Zusammenhang besteht.

Es bedeuten m die Molarität (Mol H_2SO_4 pro 1000 g H_2O) und γ den Aktivitätskoeffizienten der Schwefelsäure. Zur Umrechnung der Konzen-

tration in Molarität wurden die Literaturangaben über Prozentgehalt und Dichte reiner Schwefelsäure bei 25° C verwendet[5], weil bei geringen Zusätzen von Ammoniumsulfat die Dichte der Schwefelsäure um nicht mehr als 1% verändert wird. Für den Aktivitätskoeffizienten γ wurden Literaturwerte[6], die für reine Schwefelsäure gelten, herangezogen. Die Anwesenheit der geringen Menge von Ammoniumsulfat blieb unberücksichtigt.

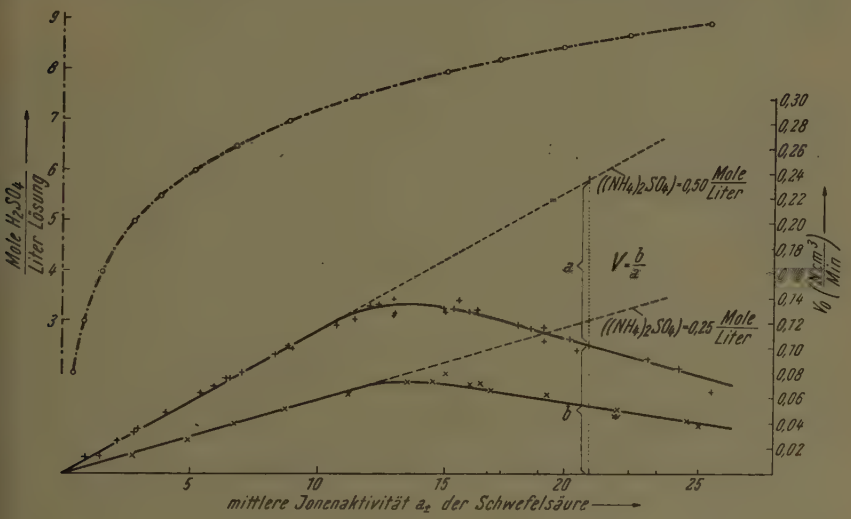


Abb. 4.

Anfangsgeschwindigkeit v_0 der Stickstoffentwicklung in Abhängigkeit von der Konzentration bzw. mittleren Ionenaktivität der Schwefelsäure.
(HNO_2) = 0,0100 Mole/Liter, 100 ccm Reaktionslösung, 25° C.

Bei Verdoppelung der Ammoniumsulfatkonzentration (von 0,25 auf 0,50 bzw. auf 1,0 Mole pro Liter) wächst die Anfangsgeschwindigkeit jeweils auf etwa den doppelten Wert (vgl. Abb. 3 und 4). Daraus folgt nicht nur erste Ordnung für Ammoniumionen, sondern man darf auch schließen, daß der Aktivitätskoeffizient von Schwefelsäure durch das anwesende Ammoniumsulfat praktisch nicht verändert wird.

Die Berechnung der Hydrolysenkonstanten des Nitrosylsulfats.

Wie sich aus Untersuchungen von *H. Schmid* und *A. Maschka*[7]

[5] *Landolt-Börnstein*, Physikalisch-chemische Tabellen (5. Aufl., Berlin, Springer-Verlag, 1923), Hauptwerk, 1. Band, S. 397.

[6] *Landolt-Börnstein*, Physikalisch-chemische Tabellen (5. Aufl., Berlin, Springer-Verlag, 1936), 3. Ergänzungsband, 3. Teil, S. 245 [Originalliteratur: *W. J. Hamer*, J. Amer. Chem. Soc. **57**, 9 (1935); *H. S. Harned* und *W. J. Hamer*, ibid. **57**, 27 (1935)].

[7] *H. Schmid* und *A. Maschka*, Z. physik. Chem., Abt. B **49**, 171 (1941).

ergibt, sind die Aktivitätskoeffizienten von salpetriger Säure und Nitrosylchlorid in salzsaurer Lösung praktisch gleich. Es wird angenommen, daß Gleiches auch für salpetrige Säure und Nitrosylbisulfat in schwefelsaurer Lösung gilt. Es läßt sich dann analog wie im Falle des Nitrosylchlorids die thermodynamische Massenwirkungskonstante der Hydrolyse von Nitrosylschwefelsäure

$$K = \frac{a_{HNO_2} \cdot a_{H_2SO_4}}{a_{NO \cdot HSO_4} \cdot a_{H_2O}}$$

wegen der Gleichheit der Aktivitätskoeffizienten von salpetriger Säure und Nitrosylsulfat darstellen als Produkt zweier Faktoren

$$K = \frac{[HNO_2]\, a_{H_2SO_4}}{[NO \cdot HSO_4]\, a_{H_2O}} = V \cdot A,$$

von denen einer das Verhältnis V der wirklichen Konzentration der salpetrigen Säure und des Nitrosylbisulfats und der andere das Verhältnis A der Aktivitäten von Schwefelsäure und Wasser bildet. Die aus Abb. 4 gewonnenen Werte von V für den Bereich 8 bis 9 Mole Schwefelsäure und 0,25 bis 0,50 Mole Ammoniumsulfat pro Liter sind mit den Werten für A und den daraus berechneten Werten für die Hydrolysenkonstante in Tabelle 3 zusammengestellt.

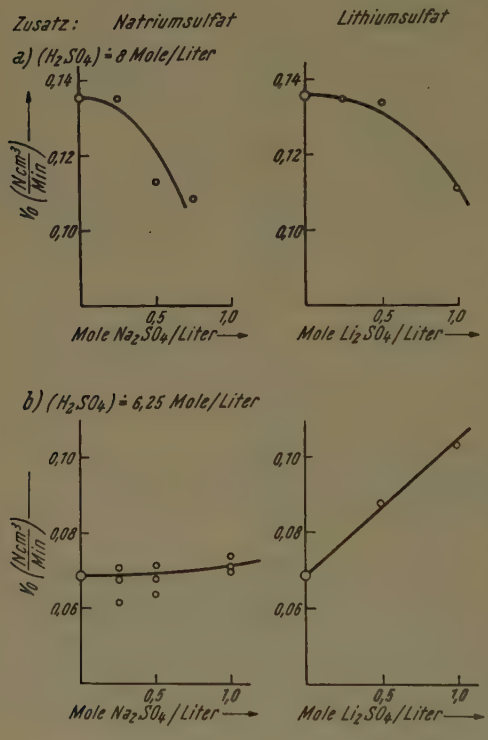


Abb. 5.

Änderung der Anfangsgeschwindigkeit r_0 mit der Konzentration des zugesetzten Neutralsalzes.

$(HNO_2) = 0{,}0100$ Mole/Liter, $((NH_4)_2SO_4) =$ = 0,500 Mole/Lit.; 100 ccm Reaktionslösung, 25° C.

Bei der Berechnung von A wurden die geringen Mengen des in den Lösungen vorhandenen Ammoniumsulfats vernachlässigt und die für reine Schwefelsäure geltenden Literaturwerte[6] für a_{H_2O} und für den Aktivitätskoeffizienten γ verwendet. Die Aktivität der Schwefelsäure a_2 wurde demnach nicht nach der Formel

$$a_2 = m_+^2\, m_-\, \gamma^3,$$

sondern nach

$$a_2 = 4\, m^3\, \gamma^3$$

berechnet (m_+ und m_- bedeuten die analytischen Molaritäten der Wasserstoffionen und der Sulfationen).

Tabelle 3. Berechnung der Hydrolysenkonstante K von Nitrosylschwefelsäure als Produkt, gebildet aus dem Verhältnis $V = [HNO_2]/[NOHSO_4]$ und dem Aktivitätenquotienten $A = a_{H_2SO_4}/a_{H_2O}$.

$K = V\,A$ (25° C).

Mole $(NH_4)_2SO_4$ pro Liter	Mole H_2SO_4 / Liter Lösung	8,20	8,25	8,40	8,50	8,60	8,75	8,80
0,500	$10^{-4} \cdot A$	1,85	2,05	2,82	3,40	4,15	5,45	6,44
	V	63/32	61/38	57/50	54/59	51/67	47/80	44/90
	$10^{-4} \cdot K$	3,64	3,29	3,21	3,11	3,16	3,20	3,15
0,250	V	33,5/16,5	33/18	31/25	29/30	27/34	25/41	23/47
	$10^{-4} \cdot K$	3,76	3,76	3,50	3,29	3,29	3,32	3,15

Jenen Werten für K ist das größte Gewicht beizulegen, für welche V einen Wert von ungefähr eins besitzt, weil hier $V = \frac{b}{a}$ gegen kleine Schwankungen in a und b am unempfindlichsten ist. Dies ist mit ein Grund, warum die Berechnung der Hydrolysenkonstante in diesem Bereich der Schwefelsäurekonzentration vorgenommen wurde. Es ergibt sich somit als Wert für die Hydrolysenkonstante:

$$K = \frac{[HNO_2]\,a_{H_2SO_4}}{[NOHSO_4]\,a_{H_2O}} = (3{,}3 \pm 0{,}3) \cdot 10^4 \quad (25° \text{ C}).$$

Die Richtigkeit des so errechneten Betrages von K ist wesentlich abhängig vom Zutreffen der Voraussetzung, daß der Aktivitätskoeffizient von Schwefelsäure durch das anwesende Ammoniumsulfat nicht erhöht wird. Schon weiter oben wurde darauf hingewiesen, daß dies bis zu einem Zusatz von 0,5 Molen Ammoniumsulfat pro Liter praktisch tatsächlich der Fall ist. Erst höherer Salzzusatz bewirkt eine Änderung der Schwefelsäureaktivität, wie sich aus einigen diesbezüglich angestellten Versuchen ergibt. Tabelle 1 gibt Resultate solcher mit Lithium- und Natriumsulfat ausgeführten Versuche wieder. Sowohl bei einer dem Geschwindigkeitsmaximum entsprechenden Schwefelsäurekonzentration ($\sim$ 8 Mole/Liter), wie auch bei einer darunterliegenden ($\sim$ 6,25 Mole/Liter) wirkt erst höherer Salzzusatz ($>$ 0,25 Mole/Liter) im Sinne einer Erhöhung der Aktivität der Schwefelsäure, wie Abb. 5 zeigt.

Die wenigen Angaben, die sich in der Literatur[8–11] über die Hydrolyse von Nitrosylschwefelsäure finden, enthalten bloß Hinweise qualitativer Art,

[8] *F. Raschig*, Angew. Chem. **38**, 1001 (1925).
[9] *A. Hantzsch* und *K. Berger*, Z. anorg. Chem. **190**, 321 (1930).
[10] *E. Berl* und *H. H. Saenger*, Z. anorg. Chem. **202**, 113 (1931).
[11] *E. Berl* und *K. Winnacker*, Z. anorg. Chem. **212**, 113 (1933).

aus denen nur hervorgeht, daß der Betrag der Hydrolysenkonstante bedeutend sein muß.

Unter Zuhilfenahme von Literaturdaten[12] läßt sich mit der freien Energie $\Delta F'$ der Nitrosylbisulfathydrolyse

$$\Delta F' = -RT \ln K = -6{,}17 \text{ kcal } (25^\circ \text{ C})$$

aus der Gleichung

$$\begin{array}{ccccc} NOHSO_4 & + & H_2O & = & HNO_2 + H_2SO_4 \\ \Delta F & & -56{,}7 & & -13{,}1 \quad -177{,}6 \end{array}$$

die freie Bildungsenergie ΔF von gelöstem Nitrosylbisulfat zu

$$\Delta F = -127{,}8 \text{ kcal } (25^\circ \text{ C})$$

berechnen.

Zusammenfassung.

1. Die Geschwindigkeit der Stickstoffentwicklung aus Ammoniumnitrit in stark schwefelsauren Lösungen (2 bis 12 Mole/Liter) wurde bei 25° C gemessen. Die Versuchslösungen wurden durch Eintragen von Ammoniumsulfat und Natriumnitritlösung in Schwefelsäure bereitet. Die Variation der analytischen Konzentration des Ammoniumsulfats betrug 0,25 bis 1,00 Mole/Liter. Die Salpetrigsäurekonzentration war 0,0100 Mole/Liter.

2. Es ergibt sich, daß die Geschwindigkeit den Konzentrationen der salpetrigen Säure und des Ammoniumsulfats sowie der mittleren Ionenaktivität der Schwefelsäure proportional ist und — übereinstimmend mit dem Befund von *H. Schmid* und *J. Kund*[4] — in Abhängigkeit von der Schwefelsäurekonzentration durch ein Maximum geht.

3. Das Geschwindigkeitsmaximum entsteht dadurch, daß mit steigender Schwefelsäurekonzentration die Bildung von Nitrosylbisulfat immer stärker in Erscheinung tritt. Durch diesen Verbrauch an salpetriger Säure wird deren Konzentration und damit auch die Geschwindigkeit herabgesetzt.

4. Die Reaktionsgeschwindigkeit wird durch entsprechenden Zusatz von Salzen (Lithium- und Natriumsulfat) so beeinflußt, wie es einer Erhöhung des Aktivitätskoeffizienten der Schwefelsäure entspricht.

5. Aus dem gefundenen Wert der freien Enthalpie der Nitrosylbisulfathydrolyse wird mit Hilfe von Literaturwerten die freie Bildungsenthalpie von gelöstem Nitrosylbisulfat zu $\Delta F = -127{,}8$ kcal (25° C) berechnet.

[12] *Landolt-Börnstein*, Physikalisch-chemische Tabellen (5. Aufl., Berlin, Springer-Verlag, 1931), 2. Ergänzungsband, 2. Teil, S. 1592—1600 und 3. Ergänzungsband, 3. Teil, S. 2836—2844.

Kondensationen mit halogenierten Aldehyden. Mitt. X[1a]: α-Thienylrhodanid und Chloral.

Von

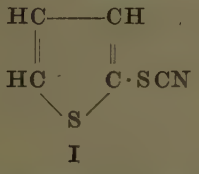
R. Riemschneider.[2]

Aus der Freien Universität Berlin-Dahlem.

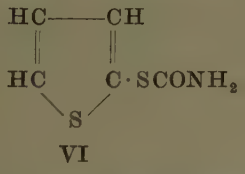
(Eingelangt am 3. Mai 1953. Vorgelegt in der Sitzung am 11. Juni 1953.)

Durch Abbau- und Syntheseversuche wird ermittelt, daß α-Thienylrhodanid (I) und Chloral in Gegenwart von konz. Schwefelsäure unter Bildung von N,N′-[β,β,β-Trichlor-äthyliden]-bis-[thienyl-(2)-mercaptan-S-carbonsäureamid] (IV) miteinander reagieren.

Bei der Umsetzung von 2 Mol α-Thienylrhodanid (I)[3] und 1 Mol Chloral in konz. Schwefelsäure bei 0° und anschließender Eiswasser-

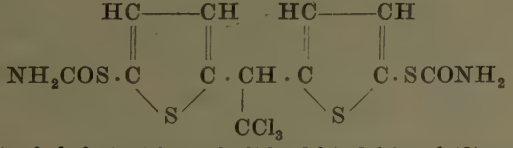


I



VI

behandlung entsteht ein bei 176 bis 178° u. Zers. schmelzendes Produkt $C_{12}H_9O_2N_2S_4Cl_3$ (II), für das die Konstitutionsformeln III bis V zu diskutieren sind:

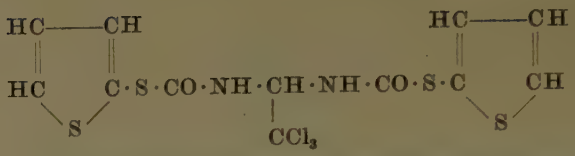


III: 5,5′-[β,β,β-Trichlor-äthyliden]-bis-[thienyl-(2)-mercaptan-S-carbonsäureamid].

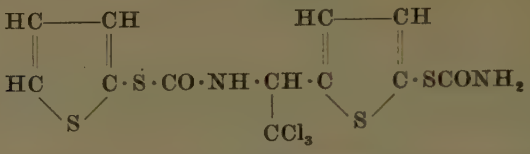
[1] a) Mitt. IX: J. Amer. Chem. Soc. 74 (im Druck seit 12. 1. 1953); Mitt. VIII: Mh. Chem. 84 (im Druck seit 26. 11. 1952). — b) Mitt. II: Pharmazie 4, 460 (1949). — c) Mitt. V: Z. Naturforsch. 7 b, 277 (1952).

[2] *Anschrift des Verfassers:* Doz. Dr. *R. Riemschneider*, Berlin-Charlottenburg 9, Bolivarallee 8.

[3] *R. Riemschneider*, Mitt. Physiol. chem. Inst. R 30, Febr. 1949.



IV: N,N′-[β,β,β-Trichlor-äthyliden]-bis-[thienyl-(2)-mercaptan-S-carbonsäureamid.



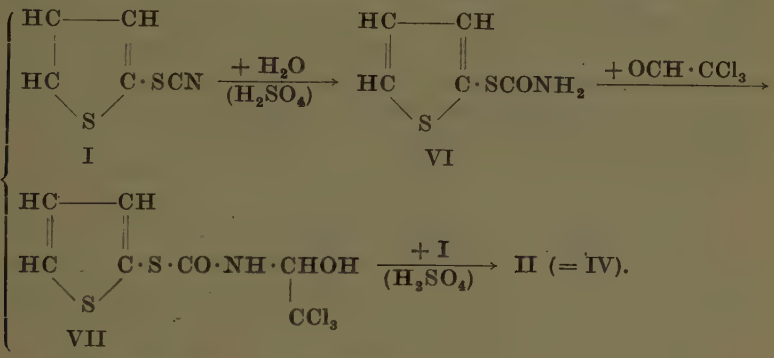
V: {β,β,β-Trichlor-α-[α′-carbamoylmercapto-α-thienyl]-äthyl}-thiocarbamidsäure-S-α-thienylester.

Zur Entscheidung zwischen Formel III und IV bzw. V haben wir zunächst das reaktive Verhalten von II untersucht: II zeigte gegenüber alkoholischer Kalilauge und sogar gegenüber siedendem Alkohol eine außerordentlich geringe Stabilität. Bereits bei kurzzeitiger Einwirkung von Alkali auf II trat tiefgreifende Zersetzung ein, wie sie für Verbindungen vom Typ III („DDT-Körper") im allgemeinen nicht zu beobachten ist. Bei der Identität von II mit III müßte die Alkalibehandlung von II unter Abspaltung von 1 Mol HCl zu einer Äthylenverbindung führen, allerdings nicht zu dem III entsprechenden 5,5′-[β,β-Dichlor-äthylen]-bis-[thienyl-(2)-mercaptan-S-carbonsäureamid], sondern zum Dimercapto-Derivat, da $SCONH_2$-Gruppen unter dem Einfluß von Alkali sehr leicht in SH-Gruppen übergehen. Das auf Grund dieser Überlegungen zu erwartende 5,5′-[β,β-Dichlor-äthylen]-bis-[thienyl-(2)-mercaptan] oder -Derivate erhielten wir jedoch bei der Alkalibehandlung von II in keinem Falle. Die Einwirkung von verdünntem alkoholischem Alkali auf II oder kurzes Kochen von II mit Äthanol führte sofort zum α-Thienylmercaptan, das aus schwach essigsaurer Lösung mit alkoholischer Bleiacetatlösung als gelbes Bleimercaptid, $C_8H_6S_4Pb$, gefällt wurde. Dieses Verhalten von II ist nur mit Formel IV oder V, *nicht* aber III in Einklang zu bringen. — Die Tatsache, daß II aus Acetylierungsversuchen unverändert hervorging, spricht gegen Formel III und V: Nur Iminoverbindungen wie IV sind schwer oder gar nicht zu acetylieren. Gegen die Anwesenheit von einer oder zwei $SCONH_2$-Gruppen in II, also gegen Formel V und III, läßt sich weiter anführen, daß α-Thienylthiocarbamat (VI) in Gegenwart von konz. Schwefelsäure *nicht* mit Chloral unter Bildung von II reagiert.

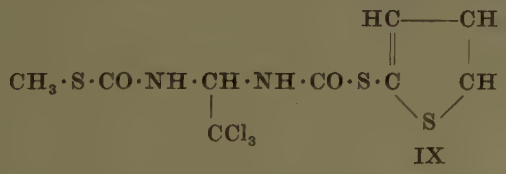
Durch eine zweite Synthese [Gl. (1)] konnte die Konstitution von II endgültig festgelegt werden: Der beim Zusammenschmelzen von Chloral und α-Thienylthiocarbamat (VI)[3, 4] im molaren Verhältnis 1 : 1 erhaltene

N-[α-Oxy-β,β,β-trichloräthyl]-thiocarbamidsäure-S-α-thienylester (VII) reagiert in der Kälte mit α-Thienylrhodanid (I)[3] in konz. Schwefelsäure und anschließender Eiswasserbehandlung[5] ebenfalls unter Bildung von II.

(Gl. 1)



Dieses Ergebnis schließt die Identität von II mit III abermals aus. Gegen Formel V spricht außer den bereits angeführten Argumenten, daß sowohl aus N-[α-Oxy-β,β,β-trichloräthyl]-thiocarbamidsäure-S-α-*thienyl*ester (VII) und Methylrhodanid als auch aus N-[α-Oxy-β,β,β-trichloräthyl]-thiocarbamidsäure-S-methylester (VIII) und α-*Thienyl*-rhodanid (I) in Gegenwart von konz. Schwefelsäure nur ein einziges Reaktionsprodukt, und zwar Verbindung IX, erhalten wurde.



Nur gegen Formel IV lassen sich keine Einwände erheben. Im Einklang mit der Identität II und IV steht ferner die Tatsache, daß die in früheren Arbeiten aus Rhodaniden und Chloral bzw. N-[α-Oxy-β,β,β-trichloräthyl]-thiocarbamidsäure-S-R-estern synthetisierten Kondensationsprodukte ebenfalls dem Typ IV angehören. Die 1949 über die Kondensation von Arylrhodaniden und Chloral gemachten Angaben[1b] haben also auch für I und -Derivate Gültigkeit, soweit diese nicht von konz. Schwefelsäure angegriffen werden.

Die kürzlich von *E. Cherbuliez* und *C. Giddey*[6] vertretene Annahme,

[4] Aus α-Thienylrhodanid durch Einwirkung von konz. Schwefelsäure und anschließende Hydrolyse. Über diese Reaktion vgl. besonders: a) J. Amer. Chem. Soc. **73**, 5905 (1951); b) Chim. e ind. (Milano) **34**, 353 (1952); c) Mh. Chem. **84**, 313 (1953) und l. c. Fußnote 1b.

[5] Über analoge Umsetzungen vgl. l. c. Fußnote 1c.

[6] Helv. Chim. Acta **35**, 162 (1952).

daß aus α-Thienylrhodanid und Chloral III entsteht, trifft auf Grund der Ergebnisse dieser Arbeit nicht zu.

Das aus α-Thienylrhodanid und Chloral bzw. N-[α-Oxy-β,β,β-trichlor-äthyl]-thiocarbamidsäure-S-α-thienylester im molaren Verhältnis 2 : 1 bzw. 1 : 1 synthetisierte N,N'-[β,β,β-Trichlor-äthyliden]-bis-[thienyl-(2)-mercaptan-S-carbonsäureamid] (IV) und das Kondensationsprodukt IX zeigten ebenso wie die früher untersuchten Analogen von IV und IX[1b,c] im Petrischalenfilm- bzw. -filtertest gegen *Drosophila melanogaster* M. und *Calandra granaria* L. *keine* insektizide Wirksamkeit.

Anmerkung: Für Verbindungen vom Typ IV gebrauchen wir synonym die Bezeichnungen: N,N'-[β,β,β-Trichlor-äthyliden]-bis-[R-mercaptan-S-carbonsäureamide] (nach *Beilstein*-Institut) und β,β,β-Trichlor-α,α-bis-[S-R-thiocarbamido]-äthane (nach d. Chem. Zbl.). Das Kondensationsprodukt IV kann demnach auch β,β,β-Trichlor-α,α-bis-[S-(α-thienyl)-thiocarbamido]-äthan genannt werden.

Experimenteller Teil.

α-Thienylthiocarbamat [Monothiocarbamidsäure-S-α-thienylester (VI)] aus α-Thienylrhodanid (I).

1,41 g (0,01 Mol) I vom Sdp.$_7$ 100°[7] werden unter Schütteln bei 0° langsam in 10 ccm 94%ige Schwefelsäure eingetropft. Nach 10stünd. Stehen bei 0° wird auf 60 g fein zerstoßenes Eis gegossen und das Reaktionsprodukt mit wenig Eiswasser gewaschen. Umkristallisation aus Pentan führt zu VI vom Schmp. 118 bis 120°.

Diese Vorschrift ist der in Fußnote 3 zitierten Arbeit entnommen. Eine allgemeine Vorschrift zur Umwandlung aromatischer Rhodanide in Thiocarbamate [Monothiocarbamidsäure-S-ester] haben wir bereits an anderer Stelle[4a] veröffentlicht.

Kondensation von α-Thienylrhodanid (I) mit Chloral (X).

In eine Mischung von 1,5 g (0,01 Mol) X und 6 ccm 94%iger Schwefelsäure werden unter Rühren und Kühlung mit Eis-Kochsalz innerhalb 40 Min. 3,1 g (0,022 Mol) I vom Sdp.$_7$ 100°[7] eingetragen. Nach weiteren 4 Stdn. wird das Reaktionsgemisch auf 100 g fein zerstoßenes Eis gegossen, gewaschen und im Vak. getrocknet. Durch mehrmaliges Umkristallisieren aus Essigester erhielten wir 1,4 g II = N,N'-[β,β,β-Trichlor-äthyliden]-bis-[thienyl-(2)-mercaptan-S-carbonsäureamid] (IV) vom Schmp. 176 bis 178° (Zers.)[8].

II = IV = $C_{12}H_9O_2N_2S_4Cl_3$ (447,4). Ber. C 32,2, H 2,01, N 6,26.
Gef. C 32,8, H 2,28, N 6,41.

[7] Aus α-Chlorquecksilber(II)-thiophen vom Schmp. 181 bis 182° und Rhodan. Vgl. l. c. Fußnote 3. — Inzwischen sind von *E. Cherbuliez* u. Mitarb. (l. c. Fußnote 6) mehrere Vorschriften zur Gewinnung von I veröffentlicht worden.

[8] Nach *E. Cherbuliez* und *C. Giddey*, l. c. Fußnote 6, schmilzt II bei 175 bis 178°.

Ähnliche Arbeitsvorschriften haben wir bereits in den in Fußnote 1b und 1c zitierten Mitteilungen veröffentlicht.

Einwirkung von Alkali auf das aus α-Thienylrhodanid und Chloral erhaltene Kondensationsprodukt (II = IV).

0,3 g II vom Schmp. 176 bis 178° (Zers.) in 30 ccm Äthanol werden mit einem geringen Überschuß 8%iger alkohol. Kalilauge versetzt. Dann wird tropfenweise Eisessig bis zur schwach sauren Reaktion hinzugegeben. Bei Zugabe 2%iger essigsaurer alkohol. Bleiacetatlösung fällt das Bleisalz des α-Thienylmercaptans aus, das abgesaugt und mit Äthylalkohol gewaschen wird.

$C_8H_6S_4Pb$ (437,2). Ber. C 22,0, H 1,37, Pb 47,3.
Gef. C 21,8, H 1,44, Pb 47,2.

Der *Deutschen Forschungsgemeinschaft* sei für die Förderung der vorliegenden Arbeit bestens gedankt.

Über den alkalischen Abbau von Hemicellulosen*.

II. Mitteilung.

Von

V. Prey, E. Waldmann und **W. Krzandalsky.**

Aus dem Institut für Organische Chemie der Technischen Hochschule Wien.

Mit 4 Abbildungen.

(Eingelangt am 9. Juni 1953. Vorgelegt in der Sitzung am 25. Juni 1953.)

Die Abhängigkeit des Abbaues verschiedener Fraktionen A, B und C von Buchenholzhemicellulosen im alkalischen Milieu von der Reaktionstemperatur, Zeit, pH und NaOH-Konzentration (g NaOH/1 g Hemic.) wurden untersucht und als Kriterien des Abbaues die Menge nichtabgebauter Hemicellulosen, deren Durchschnittspolymerisationsgrad (DP) sowie die gebildeten Säuren bestimmt. Aus den Versuchen geht hervor, daß nur die Reaktionstemperatur und der pH-Wert den Abbau sehr stark beeinflussen, während die Reaktionszeit und die Alkalikonzentration nur geringfügige Wirkung zeigen.

Vorversuche[1] hatten eindeutig ergeben, daß beim alkalischen Aufschluß von Buchenholz neben neutralen und sauren flüchtigen Reaktionsprodukten größere Mengen nichtflüchtiger Säuren entstehen, die zum größten Teil aus den Hemicellulosen herrühren, wie Vergleiche mit isoliertem Buchenholz-Hemicellulosen zeigten[2]. Die Menge dieser Säuren, über deren Natur in einer späteren Veröffentlichung berichtet werden soll, hängt im wesentlichen von den Reaktionsbedingungen ab.

* Diese Arbeit gehört zu einem größeren Forschungsprogramm, für dessen Durchführung die Österreichische Gesellschaft für Holzforschung die finanziellen Mittel bereitstellte, wofür wir bestens danken.

[1] *V. Prey, E. Waldmann, W. Krzandalsky* und *H. Swoboda*, Mh. Chem. **84**, 93 (1953).

[2] Wir haben uns von den beiden Bezeichnungen Holzpolyosen und Hemicellulosen für die letztere entschieden, da sie in der angelsächsischen Literatur, die über die modernsten Arbeiten berichtet, vorherrscht.

In Fortsetzung der Vorversuche ergab sich auch, daß in sauerstofffreier Atmosphäre ähnliche Resultate erzielt werden konnten (Tabelle 1) (kleine Sauerstoffmengen haben keinen sichtbaren Einfluß auf den alkalischen Abbau der Hemicellulosen). Wir konnten auch feststellen, daß Alkali verschiedener Konzentration bei Zimmertemperatur selbst nach 85 Stdn. Einwirkungsdauer keine merkbaren Veränderungen der Hemicellulosen hervorruft (Tabelle 2). Um jederzeit reproduzierbare Werte zu erhalten, wurde besonderes Augenmerk darauf gelegt, daß die zu den weiteren Untersuchungen verwendeten Hemicellulosen mit den in der Literatur angegebenen vergleichbar waren. Die Gewinnungsmethoden für die leichtlöslichen Hemicellulosen (in der Literatur auch als leichtlösliches Xylan bezeichnet) Fraktion A und B wurden teilweise aus der Literatur übernommen[3] und nur so weit abgeändert, als uns dies für die einwandfreie und leichte Herstellung notwendig erschien.

Um die schwerlöslichen Hemicellulosen (schwerlösliches Xylan) zu isolieren, muß man nach Ansicht der meisten Forscher zuerst das Lignin mit Chlor oder Chlordioxyd entfernen[3]. Wir versuchten, diese schwerlöslichen Fraktionen, die wir mit Fraktion C bezeichneten, so zu gewinnen, daß wir das Holz nach Entfernung von Fraktion A und B mit 4%iger Natronlauge bei 100° kochten, wobei die noch restlichen Hemicellulosen fast zur Gänze in Lösung gingen. Vorher hatten wir uns überzeugt, daß bei dieser Temperatur nur ein geringer Abbau der Hemicellulosen stattfindet.

Nach *Husemann*[4] zeigen die schwerlöslichen Hemicellulosen denselben Durchschnittspolymerisationsgrad (DP) und dieselbe spezifische Drehung wie die leichtlöslichen; nach *Voss*, *Bauer* und *Pfirschke*[5] sind sie durch

---

[3] *W. G. van Beckum* und *G. J. Ritter*, Paper Trade J. **122**, 35 (1946). — *G. Jayme*, Cellulosechem. **20**, 43 (1942). — *E. Schmidt*, ibid. **12**, 201 (1931); **13**, 129 (1932). — *Th. Thomas*, J. prakt. Chem. (2) **19**, 146 (1879). — *A. G. Norman*, Biochemic. J. **31**, 1579 (1937). — *F. W. Norris*, ibid. **31**, 1579 (1937). — *J. A. Preece*, ibid. **24**, 972 (1930); **25**, 1304 (1931). — *M. H. O'Dwyer*, ibid. **20**, 656 (1926); **22**, 381 (1928); **25**, 2017 (1931); **28**, 2116 (1934); **33**, 713 (1939). — *K. P. Link*, J. Amer. Chem. Soc. **51**, 2506 (1929). — *E. Anderson*, *L. W. Seigle*, *P. W. Krznewich*, *L. Richards* und *W. W. Martheny*, J. Biol. Chem. **121**, 165 (1937). — *A. G. Norman* und *J. G. Shirkhande*, Biochemic. J. **29**, 2259 (1935). — *Lila Sands* und *P. Hutter*, J. Biol. Chem. **110**, 17 (1935). — *E. Anderson*, *M. Seely*, *W. T. Steward* und *J. C. Redd v. Westerbeke*, ibid. **135**, 189 (1940). — *E. Schmidt* und *E. Graumann*, Ber. dtsch. Chem. Ges. **54**, 1867 (1921). — *J. C. Ritter* und *E. F. Kurth*, Ind. Eng. Chem. **25**, 1250 (1935). — *H. Hass*, J. prakt. Chem. **161**, 113 (1942). — *R. L. Mitchell* und *G. J. Ritter*, J. Amer. Chem. Soc. **62**, 1958 (1940). — *K. Storch* und *O. Müller*, Cellulosechem. **19**, 24 (1941). — *C. T. Bishop* und *G. A. Adams*, Canad. J. Res., Ser. B **28**, 753 (1950).

[4] *E. Husemann*, J. prakt. Chem. **155**, 13 (1940).

[5] *W. Voss*, *R. Bauer* und *J. Pfirschke*, Ann. Chem. **534**, 114 (1938).

einen höheren Uronsäuregehalt von den leichtlöslichen unterschieden. Vergleichen wir unsere eigenen Fraktionen A und B mit denen anderer Autoren, z. B. *Husemann*, so finden wir A_2 und B (exper. Teil) in guter Übereinstimmung, DP 150, spez. Drehung — 85°. Ein Vergleich unserer Fraktionen A, B und C untereinander zeigt, daß sie sich bezüglich DP 144 bis 155, spez. Drehung — 84,2 bis — 86° nicht viel unterscheiden. Dasselbe Bild ergibt sich für die chemische Zusammensetzung durch einen Vergleich der Papierchromatogramme aus den sauren Hydrolysaten der einzelnen Hemicellulosenfraktionen.

Die Hydrolysate der Hemicellulosen vor und nach dem alkalischen Abbau wurden chromatographiert und mit synthetischen Mischungen aus Glucose, Glucuronsäure und Xylose verglichen. Es wurde ermittelt, daß Glucose noch in einer Menge von 2% neben 98% Xylose nachweisbar ist (siehe exper. Teil). Nur bei den Hemicellulosen C wurden von uns merkbare Mengen einer Substanz mit dem R_F-Wert von Glucose festgestellt, deren Menge jedoch nicht über 2% betrug. Bei den Hemicellulosen A_1, A_2 und B vor und nach dem Abbau bei 100 und 160° wurden außer Xylose weder Glucose noch ein anderes Monosaccharid in einer Menge von über 2% gefunden.

Andere Autoren[6] geben den Glucosegehalt der Hemicellulosen mit 4,3 bis 26,9% an.

Bei allen Versuchen wurden jedoch Substanzen gefunden, die nahezu denselben R_F-Wert wie Glucuronsäure aufweisen. In einigen Fällen konnte sogar die für Glucuronsäure typische Aufspaltung in zwei langsam laufende Flecke beobachtet werden.

Quantitative Bestimmungen des Uronsäuregehaltes nach *B. L. Browning*[7] ergaben gute Übereinstimmung mit den Werten, die von *Haas*[3] und *O'Dwyer*[3] für Buchenholzhemicellulosen angegeben wurden. Auch in den alkalisch abgebauten Hemicellulosen der Fraktionen A_1 und A_2 wurde keine Abnahme des Uronsäuregehaltes festgestellt.

Eine fraktionierte Fällung der Hemicellulosenfraktion A_2 ergab, daß diese aus einem Gemisch verschieden langer Ketten besteht (Tabelle 7), die teils einen höheren, teils einen niederen DP besitzen als der Gesamt-DP 150 angibt, der mit dem DP *Husemanns*[4] übereinstimmt. Im Gegensatz zu uns gibt *Husemann* seine Hemicellulosen als einheitlich an; man könnte annehmen, daß dies damit zusammenhängt, daß wir nicht, wie *Husemann*, ein definiertes einheitliches Buchenholz zur Verfügung hatten.

Anderseits zeigen die Ergebnisse von *Thompson* und *Wise*[8] für den

---

[6] *H. Haas*, J. prakt. Chem. (2) **161**, 113 (1942). — *R. Runkel* und *G. Lange*, Cellulosechem. **12**, 185 (1931). — *J. König* und *E. Becker*, Angew. Chem. **32**, 155 (1919). — *E. Schmidt*, Cellulosechem. **10**, 134 (1929).

[7] *B. L. Browning*, Tappi **32**, 119 (1948).

[8] *J. O. Thompson* und *L. E. Wise*, Tappi **1952**, 331.

DP der Hemicellulosen des Pappelholzes ähnliche Verhältnisse, wie wir sie für Buchenholz-Hemicellulosen gefunden haben.

Im folgenden untersuchten wir die Abhängigkeit des Abbaues der drei Fraktionen im alkalischen Milieu von der Reaktionstemperatur, Zeit, pH, NaOH-Menge und der Hemicellulosenkonzentration. Es wurde streng darauf geachtet, alle außer der gerade untersuchten Reaktionsvariablen konstant zu halten. Als Kriterien des Abbaues diente uns die Menge der aus den Kochlaugen wieder fällbaren Hemicellulosen, die durch den Alkaliverbrauch gemessene Säuremenge und der DP.

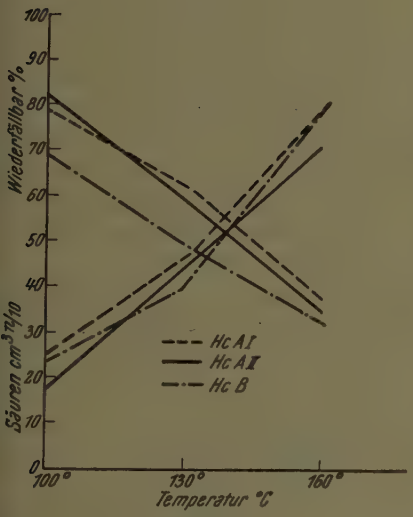


Abb. 1.

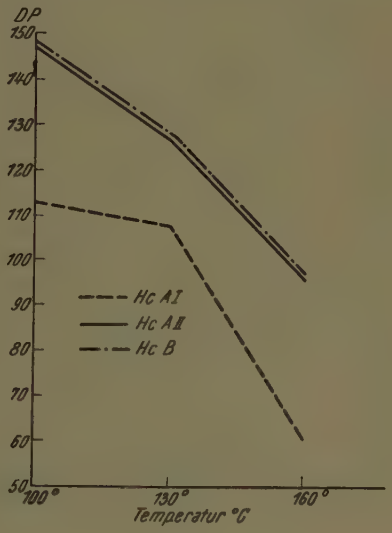


Abb. 2.

Um eine chemische Veränderung der wieder fällbaren Hemicellulosen einigermaßen zu erkennen, bedienten wir uns der Bestimmung ihrer spez. Drehung und der papierchromatographischen Erfassung ihrer sauren Hydrolysate.

Einfluß der Reaktionstemperatur. Aus den durchgeführten Versuchen geht hervor, daß die Reaktionstemperatur auf den alkalischen Abbau von größtem Einfluß ist (Tabelle 3). Abb. 1 gibt die Abhängigkeit des Wiederfällbaren der Hemicellulosen A_1 von der Temperatur bei verschiedener Reaktionszeit und den Konzentrationen n und 0,1 n NaOH wieder. Mit steigender Temperatur sinkt das Wiederfällbare mit etwa konstanter Neigung ab. Die Werte für 6stündige Reaktionszeit liegen allgemein tiefer als die für 1stündige. Im Gegensatz dazu steigt die Säuremenge (Abb. 1) mit zunehmender Temperatur in einer leicht

parabolischen Kurve an. Die Werte für längere Reaktionszeit sind entsprechend höher als die für kürzere.

Abb. 3 beinhaltet die Temperaturabhängigkeit des Abbaues der Fraktion A_2 mit NaOH während 1 Std. über ein größeres Temperaturintervall. Hier ist am besten zu sehen, daß bei 40° noch keine Säuren vorhanden sind, von hier bis 100° erfolgt ein flacher Anstieg (mäßige Säurebildung), von dort geht die Kurve steil (erhebliche Säurebildung) und mit konstanter Neigung bis 190°, bei welcher Temperatur alle Hemicellulosen abgebaut sind. Die Kurve für das Wiederfällbare verläuft dazu spiegelbildlich.

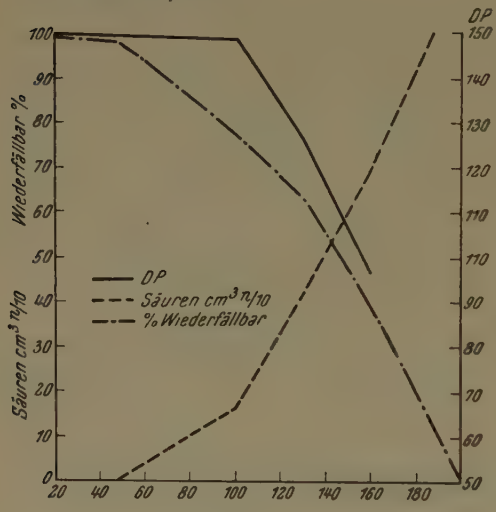


Abb. 3.

Der DP (Abb. 2, 3) wird mit steigender Temperatur stark vermindert, man sieht jedoch, daß bis 100° noch keine Verkürzung der Kettenlänge auftritt. Die Kurven sind stark gegen die Abszisse geneigt, so daß eine bestimmte Temperaturänderung bei höherer Temperatur einen weitaus größeren Einfluß ausübt als bei niederer Temperatur. Bei Verwendung von 0,1 n NaOH ist der Abbau mit Bezug auf den DP weit geringer als bei n NaOH.

Die Abhängigkeit des Abbaues vom pH und der Alkalikonzentration (g Alkali/1 g Hemicellulose) (siehe Tabelle 4). Für die Versuche bei pH 7 bis 11 wurde ein NaOH-Natriumboratpuffer verwendet. Die Menge der Pufferlösungen wurde so bemessen, daß die entstehenden Säuren höchstens ein Fünftel des gesamten Alkali neutralisierten. Die Aufschlüsse wurden bei 160° durchgeführt, da bei dieser Temperatur der Abbau am deutlichsten zu erkennen ist. Die Ergebnisse sind in Abb. 4 wiedergegeben. Bei pH 7,5 werden keine Säuren gebildet, der DP bleibt unverändert und die gesamten Hemicellulosen sind wieder fällbar. Bei pH 9 entsteht etwa ein Drittel der bei Verwendung ungepufferter Natronlauge entstehenden Säure. Die Säuremenge nimmt bei Steigerung des pH auf 11,5 nicht wesentlich zu, erreicht aber bei pH 13 den normalen Wert. Der Verlauf der Kurve für das Wiederfällbare ist spiegelbildlich. Ähnlich verändert sich der DP bis pH 11,5 nur unwesentlich, um bei pH 13 Werten zuzustreben, die schon mit NaOH gefunden wurden.

Die Zeitabhängigkeit des Abbaues verschiedener Hemicellulosen unter verschiedenen Bedingungen (Tabelle 5). Der weitaus größte Teil der Reaktion erfolgt innerhalb der 1. Std., während im weiteren Verlauf nur mehr geringe Veränderungen vor sich gehen. Den stärksten Einfluß auf den DP hat die Reaktionszeit bei Verwendung stärkerer Laugen bei höherer Temperatur. Andernfalls ist die Veränderung nach der 1. Std. nur mehr gering.

Aus Tabelle 6 geht hervor, daß die Menge des Überschusses an wäßriger Alkalilauge keinen nennenswerten Einfluß auf die Abbaureaktionen hat.

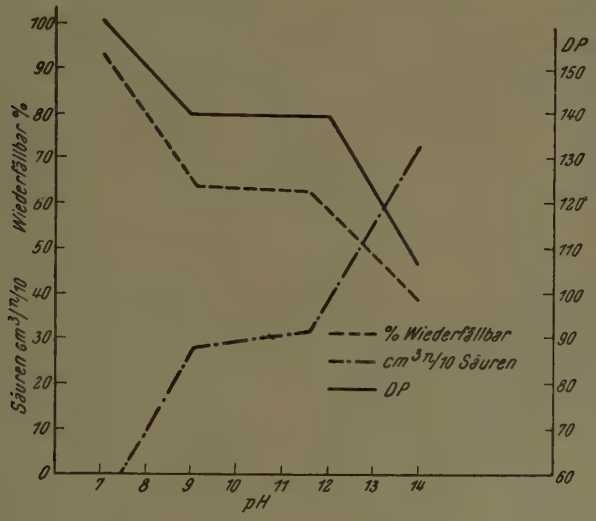


Abb. 4.

Experimenteller Teil.

Gewinnung der Hemicellulosen A.

Buchenholzspäne, zirka 3 mm lang, wurden mit einem Überschuß 4%iger Natronlauge versetzt, so daß die Späne vollständig bedeckt waren, unter Luftausschluß 48 Stdn. bei Raumtemp. stehen gelassen und der so gewonnene über Glaswolle filtrierte Extrakt in einem Vakuumumlaufverdampfer bei 15 bis 20 Torr und 40° bis zur Sirupkonsistenz eingedampft.

Fällung 1: Durch Einfließenlassen des obigen Extrakts unter gutem Rühren in eisgekühltes Alkohol-Salzsäure-Gemisch, welche die zur Neutralisation theoretische Menge Salzsäure und so viel Alkohol enthielt, daß dieser zu Ende der Fällung noch 60%ig war. Die Hemicellulosen fielen als weiße Fasern aus, die aber noch 80% Kochsalz enthielten. Zur Reinigung wurden sie nach Waschen mit Alkohol noch 3mal in 4%iger Lauge gelöst, die so gewonnene Lösung jedesmal zur Fällung unter Zugabe von HCl neutralisiert und dann mit dem doppelten Volumen Alkohol versetzt, einige Stdn. absitzen gelassen und filtriert. Zum Schluß wurde noch einmal in 4%iger NaOH

gelöst, mit dem doppelten Volumen Alkohol versetzt, mit Essigsäure gefällt, abgenutscht, 3mal mit Alkohol und nach Abpressen dieses 3mal mit Äther gewaschen. Die so als weißes Pulver erhaltenen Hemicellulosen wurden dann 2 Tage bei 70° und 200 Torr im Vak. getrocknet. Diese so gewonnenen *Hemicellulosen A 1* hatten

Feuchtigkeit	7,2%	DP (siehe Bestimmung der Viskosität)	115
Aschengehalt	2,48%	Spez. Drehung	— 86°
Pentosangehalt	84%		
Uronsäuregehalt	10,8%		

Bei Vergleich mit den von *Husemann* beschriebenen Hemicellulosen A fällt auf, daß jene bei gleicher spez. Drehung einen wesentlich höheren DP (150) besitzen. Es ist anzunehmen, daß durch die Verwendung eines Salzsäureüberschusses bei der Fällung eventuell ein hydrolytischer Abbau stattgefunden hat.

Fällung 2: Hier wurde der zur Sirupkonsistenz eingedampfte Extrakt in das doppelte Volumen Alkohol einfließen lassen und nachträglich mit Essigsäure unter gutem Rühren und Kühlen bis zur schwach sauren Reaktion versetzt. Die ausgefallenen Hemicellulosen waren ziemlich von Lignin verunreinigt, ließen sich aber leicht durch eine Nutsche filtrieren. Sie wurden noch feucht mit so viel Wasser versetzt, daß eine etwa 3- bis 4%ige Suspension entstand, die nach einigem Stehenlassen mit ebensoviel 4%iger NaOH in Lösung ging. Die tiefdunkelbraune Lösung wurde erneut mit dem doppelten Volumen Alkohol versetzt, mit Essigsäure neutralisiert, die ausgefallenen Hemicellulosen durch eine Porzellannutsche abfiltriert, nachher 3mal in Alkohol und 3mal in Äther aufgeschlämmt, jedesmal gut abgesaugt und ausgedrückt und dann im Vak. bei 80° und 150 Torr 8 Stdn. lang getrocknet. Nach 2maliger Wiederholung dieser Umfällung war das endgültige Produkt ein weißes Pulver, das in heißem Wasser und Alkalien leicht löslich ist. Diese so gewonnenen *Hemicellulosen A 2* hatten

Feuchtigkeit	11,95%	Methoxylgehalt	1,32%
Aschengehalt	3,66%	DP	153
Uronsäuregehalt	11,7%	Spez. Drehung	— 85,2°
Ligningehalt	0,3%		

Diese Hemicellulosen stimmen in ihren Eigenschaften sehr gut mit den von *Husemann* beschriebenen überein.

Gewinnung der Hemicellulosen B.

Die mit 4%iger NaOH extrahierten, laugenfrei gewaschenen, an der Luft getrockneten Buchenholzspäne wurden mit soviel 24%iger NaOH versetzt, daß sie bedeckt waren und nach einer Woche Stehen der so gewonnene Extrakt abgegossen und, da ein Eindampfen wegen der ohnehin bereits hohen Alkalikonzentration nicht möglich war, direkt mit dem doppelten Volumen Alkohol versetzt, wobei die Hemicellulosen stark braun gefärbt ausfielen und sich nach einiger Zeit absetzten. Die darüber stehende klare, stark alkalische Flüssigkeit wurde möglichst weitgehend dekantiert, die Hemicellulosen mit Alkohol nachgewaschen, nochmals dekantiert und, nachdem so die größte Menge Alkali entfernt war, dieses mit Essigsäure neutralisiert und die noch ausgefallenen Hemicellulosen durch eine Nutsche abgesaugt. Eine weitere Reinigung erfolgte, wie bei den Hemicellulosen A

beschrieben, durch Umfällen. Nach dem Trocknen im Vak. waren die *Hemicellulosen B* ein lichtbraunes Pulver und enthielten

Feuchtigkeit	5,14%	DP	155
Asche	2,03%	Spez. Drehung	— 84,2°

Gewinnung der Hemicellulosen C.

Buchenholzspäne, aus denen die Hemicellulosen A und B durch Extraktion mit 4- bzw. 24%iger NaOH schon entfernt waren, wurden mit 8%iger NaOH 2 Stdn. im Stickstoffstrom am kochenden Wasserbad erhitzt, nach dem Abkühlen die Lauge abfiltriert, im Vakuumumlaufverdampfer eingedampft und mit dem doppelten Volumen Alkohol gefällt. Der größte Teil der alkohol. Lauge wurde nach Absetzen des Niederschlages von diesem dekantiert, der Niederschlag mit Essigsäure angesäuert, abgenutscht, noch feucht mit Wasser versetzt, in 4%iger NaOH gelöst und wieder mit Alkohol und Essigsäure gefällt. Dieser Vorgang wurde 5mal wiederholt, schließlich mit Alkohol und Äther gewaschen und sodann bei 80° im Vak. getrocknet. Die gewonnenen Hemicellulosen C hatten

Feuchtigkeit	10,1%	DP	144
Asche	7,3%		

Durchführung der Abbauversuche.

Bei 100° C: Zirka 1 g Hemicellulosen wurden in einem Rundkolben mit Thermometer und Rückflußkühler eingebracht und mit der entsprechenden Menge Aufschlußlauge versetzt. Während des Anheizens des Ölbades auf 140° verdrängten wir die Luft aus dem Kolben durch einen N_2-Strom, der vorher über einen Ätznatronturm geleitet worden war. Das Ende des Rückflußkühlers war gegen die Außenluft ebenfalls durch einen Natronkalkturm geschützt, so daß jedes Eindringen von CO_2 verhindert war. Sobald die Ölbadtemp. 140° erreicht hatte, wurde der Kolben in das Ölbad gebracht und die Lauge begann nach zirka 10 Min. zu sieden. Die Reaktionszeit rechneten wir vom Beginn des Siedens der Kochlauge bis zum Entfernen des Ölbades, wodurch die Reaktion unterbrochen war. Während der gesamten Reaktionszeit bis zum Erkalten des Kolbeninhaltes wurde durch die Apparatur N_2 geleitet. Nach Erkalten entleerten wir den Kolbeninhalt in einen entsprechenden Meßkolben, spülten einige Male nach und führten in aliquoten Teilen die einzelnen analytischen Bestimmungen durch.

Bei über 100° C: Wir arbeiteten in einem 2-l-Autoklaven mit Thermometerstutzen und Manometer in einem Stahleinsatz von 250 ccm und verwendeten für die Versuche jeweils 1 bis 2 g Hemicellulosen. Nach Einbringung des Versuchsmaterials und der Kochlauge wurde der Autoklav sofort verschlossen und durch Einleiten von N_2 während 10 Min. die Luft verdrängt. Nach Abstellen des N_2-Stromes heizten wir den Autoklaven innerhalb von $1^1/_2$ Stdn. auf die Reaktionstemp. und hielten diese während der Versuchszeit konstant. Die weitere Aufarbeitung erfolgte wie oben.

Bestimmung der in der Kochlauge enthaltenen Säuren: Die Gesamtmenge der beim alkalischen Abbau der Hemicellulosen entstehenden flüchtigen und nichtflüchtigen Säuren erfolgte mittels Titration eines äquivalenten Teiles der Aufschlußlauge vor und nach dem Aufschluß mit 0,1 n HCl, nachdem an einem Modellgemisch aus Glycerinsäure, Milchsäure, Essigsäure und Kohlensäure durch potentiometrische Titration festgestellt wurde, daß

Phenolphthalein ein geeigneter Indikator ist. Da jedoch hierbei die Hälfte des vorhandenen CO_2 miterfaßt wird, mußte die Absorption von Luftkohlensäure während des Versuches peinlichst vermieden werden. Es konnte in Blindversuchen festgestellt werden, daß die Fehler, die durch CO_2-Adsorption während der Titration auftreten, zu vernachlässigen sind. Da die Säuremenge durch eine Rücktitration relativ großer Laugenmengen zu ermitteln ist, werden die Ergebnisse um so ungenauer, je größer der Laugenüberschuß ist. Durch Verminderung des Alkaliüberschusses wurden wesentlich exaktere Werte als bei den Vorversuchen[1] erhalten.

Bestimmung der aus den Kochlaugen wiederfällbaren Hemicellulosen: In Vorversuchen wurde ermittelt, daß es nur dann möglich ist, die gefällten Hemicellulosen durch Glassintertiegel abzufiltrieren, wenn die Konzentration vor der Fällung 1% nicht unterschreitet, ferner, daß die aus alkalischem Medium durch Alkohol und nachträgliches Ansäuern gefällten Hemicellulosen wesentlich leichter zu filtrieren sind und geringeren Aschengehalt besitzen als die durch alkohol. Säure gefällten. Auf Grund dieser Erfahrung führten wir die Bestimmung folgendermaßen durch:

Die hemicellulosehaltige Aufschlußlauge wurde mit dem doppelten Volumen Alkohol unter Rühren versetzt, mit Essigsäure bis zum Umschlag von Phenolphthalein neutralisiert, nach Absitzen des Niederschlages dieser durch einen gewogenen Glassintertiegel filtriert, je 3mal mit Alkohol und mit Äther gewaschen und im Trockenschrank bei 105° 2 bis 3 Stdn. getrocknet. Lagen geringere als 1%ige Lösungen der Hemicellulosen vor, so wurden diese zuerst durch Eindampfen im Vak. auf 1% Konzentration gebracht.

Aschebestimmung: Die Asche bestimmten wir beim Ausgangsmaterial sowie bei allen wieder fällbaren Hemicellulosen durch Glühen im Porzellantiegel. Da die Asche zum Großteil als Natriumcarbonat vorlag, ursprünglich jedoch als Natriumacetat oder Natriumsalz unbekannter Säure, ergibt sich ein gewisser Fehler, der jedoch zu vernachlässigen war, solange der Aschegehalt der verschiedenen Hemicellulosen nicht wesentlich voneinander abweicht.

Bestimmung der Viskosität[4]*:* Die Bestimmung der Viskosität erfolgte in einem *Ubbelohde*-Kapillarviskosimeter mit 1%igen Lösungen der Hemicellulosen in 4%iger NaOH bei 20°. Da die Hemicellulosen nach dem Auflösen oft trübe Lösungen ergaben und die Kapillare verstopften, filtrierten wir sie durch ein Papierfilter, nachdem festgestellt worden war, daß dadurch keine Veränderung der Viskosität stattfand. Durch Vorversuche konnte auch ermittelt werden, daß nach 48stündigem Stehen einer Lösung im Viskosimeter keine Veränderung der Viskosität eintrat. Den DP errechneten wir unter Verwendung der von *Husemann* gemessenen *Staudinger*schen Konstante (5,0) für Buchenholz-Hemicellulosen A in Natronlauge.

Bestimmung der spez. Drehung[4]*:* Diese bestimmten wir in einem üblichen Polarimeter an einer 1%igen Lösung von Hemicellulose in 4%iger NaOH. Durch die farbigen Verunreinigungen, besonders der bei höherer Temperatur aufgeschlossenen Hemicellulosen, war es oft nicht möglich, mit dem 2-dm-Rohr zu arbeiten. In solchen Fällen sahen wir von einer Bestimmung der Drehung ab, da bei Verwendung eines kürzeren Rohres der Meßfehler zu groß wurde.

Uronsäurebestimmung: Die Uronsäurebestimmung erfolgte in einer Halbmikroapparatur nach Angaben von *B. L. Browning*[7]. An Stelle der dort beschriebenen Apparatur verwendeten wir einen Halbmikro-*Zeisel*-Apparat,

den wir etwas modifizierten. An Stelle des Absorptionsgefäßes wurde ein 20 cm langes und etwa 10 mm weites Rohr, das mit Magnesiumperchlorat gefüllt war, angeschlossen. An das untere Ende dieses Trocknungsrohres wurde ein Natronkalk-Absorptionsröhrchen angeschlossen. Das Ende der Apparatur bildete ein mit Natronkalk gefülltes U-Rohr und ein Kapillarströmungsmesser. Während des Versuches wurde Stickstoff durch die Apparatur geleitet, welcher durch einen Natronkalkturm von eventuellen Verunreinigungen befreit wurde.

Für eine Bestimmung wurden jeweils 0,3 g Hemicellulosen eingewogen und etwa 1,7 l pro Std. N_2 durch die Apparatur geleitet. In einem Blindversuch stellten wir fest, daß bei Abwesenheit von Hemicellulosen keine Gewichtszunahme des Absorptionsröhrchens erfolgte. Die Ergebnisse waren gut reproduzierbar.

Hemic.	Einwaage g	CO_2 (mg)	Uronsäuregehalt %
A_1	0,2930	8,3	11,2
A_2	0,26	7,6	11,7
A_2	0,2420	7,1	11,75

Wir fanden den Uronsäuregehalt der Hemicellulosen A etwas niedriger, als von *Haas*[3] angegeben (13%). *O'Dywer*[3] fand für die Hemicellulosen B des Buchenholzes 12% Uronsäure.

Einfluß des Luftsauerstoffes auf den Abbau.

Es wurden Hemicellulosen A_1 mit 2 n NaOH 3 Stdn. im Autoklaven auf 160° erhitzt und die Luft einmal aus dem Autoklaven durch 10 Min. langes Durchleiten von N_2 verdrängt, das andere Mal belassen. Als Abbaukriterien wurden die wiederfällbaren Hemicellulosen und die gebildete Säuremenge herangezogen.

Tabelle 1.

Versuchsbedingungen	Gesamtsäuren ccm 0,1 n HCl pro 1 g Hemicellulose	Wiederfällbare Hemicellulose in %
Bei 160° C: mit N_2	87,2	17,1
mit N_2	87,5	19,2
ohne N_2 ...	113,0	17,1
ohne N_2 ...	101,0	—
Bei 100° C: mit N_2	59,0	31,8
ohne N_2 ...	57,0	36,6

Zur Kontrolle, ob die Hemicellulosen auch bei Zimmertemp. in alkalischer Lösung weiter abgebaut werden, wurden Proben von Hemicellulosen A_2 in Laugen verschiedener Stärke gelöst und in Glasstöpselflaschen in einem

Thermostaten bei 20° 40 bzw. 85 Stdn. belassen. Als Kriterium des Abbaues wurden wieder die Gesamtsäuren und die wieder fällbaren Hemicellulosen bestimmt.

Tabelle 2.

NaOH-Konz.	40 Stunden		85 Stunden	
	wiederfällbare Hemic./%	Gesamts. ccm 0,1 n HCl/g Hemic.	wiederfällbare Hemic./%	Gesamts. ccm 0,1 n HCl/g Hemic.
0,1 n	101	1,5	96	3,5
0,5 n	97	0	97,6	0
1 n	100	0	97	3

Tabelle 3. Einfluß der Reaktionstemperatur.

	Reaktionstemperatur (°C)	Reaktionszeit (Stdn.)	NaOH-Konzentration (n)	Laugenmenge (ccm)	Hemicellulosemenge (g)	Wiederfällbare Hemicellulose (%)	Säuren (ccm 0,1 n HCl/1 g Hemicellulose)	der wiedergefällten Hemicellulosen		
								Asche (%)	DP	$(\alpha)_D^{20}$
Hemi A_1	100	1	n	50	1,18	82,1	23,8	5,2	113	90,6
	130	1	n	50	1,22	55,5	29,5	7,2	100	—
	160	1	n	50	1,47	34,5	71,0	7,7	60	87,5
	100	6	n	25	1,28	74,8	35,8	5,33	100	—
	130	6	n	50	1,09	56,2	53,0	7,12	84	90,0
	160	6	n	50	2,02	28,0	77,0	9,11	48	90,1
	100	1	0,1 n	200	1,04	71,4	17,2	5,6	127	77,0
	130	1	0,1 n	200	1,20	53,2	34,5	6,4	117	86,0
	160	1	0,1 n	200	1,05	37,3	64,6	7,35	92,5	—
	100	6	0,1 n	200	1,42	62,5	30,1	10,5	124	75,5
	130	6	0,1 n	200	1,21	48,6	41,5	7,06	114	—
	160	6	0,1 n	200	1,61	35,0	72,5	6,96	96	83,0
Hemi A_2	100	1	n	50	1,05	78,5	17,0	4,8	148,5	74,2
	130	1	n	50	1,08	63,1	44,3	5,0	127	84,5
	160	1	n	50	1,25	38,6	72,0	4,7	96,5	95,5
	50	1	n	50	0,78	95,4	2,0	4,5	157	76,4
	80	1	n	50	0,94	85,0	11,7	4,3	149	80,0
	190	1	n	50	1,28	0,0	117,0	—	—	—
Hemi B	100	1	n	50	1,00	68,9	26,0	3,4	149	—
	130	1	n	50	1,07	49,6	46,6	5,12	128	—
	160	1	n	50	1,33	33,4	79,6	3,72	97,7	—
Hemi C	130	1	n	50	1,25	59,1	24,8	7,8	138,5	—
	160	1	n	50	1,14	33,4	54,0	10,1	84,6	—

Tabelle 4. Einfluß des pH.

	Reaktionstemperatur (°C)	Reaktionszeit (Stdn.)	NaOH-Konzentration (n)	Laugenmenge (ccm)	Hemicellulosemenge (g)	Wiederfällbare Hemicellulose (%)	Säuren (ccm 0,1 n HCl/1 g Hemicellulose)	der wiedergefällten Hemicellulosen: Asche (%)	DP	$(\alpha)_{20}^{D}$
Hemi A_2	160	1	pH 7,5	100	0,55	75,2	5,2	6,9	136	—
	160	1	pH 9,1	150	0,96	62,7	28,0	3,6	130	—
	160	1	pH 11,5	150	1,30	64,0	32,6	5,0	145	76,0
	160	1	2 n	25	1,34	44,5	71,5	4,92	55,6	108,0
	160	1	4 n	10	1,34	44,2	67,5	4,92	72,0	118,0
	100	1	n	50	1,05	78,5	17,0	4,8	148,5	74,2
	100	1	2 n	25	0,99	83,5	18,5	7,6	146,0	76,5
	100	1	4 n	10	0,99	85,4	21,0	2,15	151,5	78,2

Tabelle 5. Einfluß der Reaktionszeit.

	Reaktionstemperatur (°C)	Reaktionszeit (Stdn.)	NaOH-Konzentration (n)	Laugenmenge (ccm)	Hemicellulosemenge (g)	Wiederfällbare Hemicellulose (%)	Säuren (ccm 0,1 n HCl/1 g Hemicellulose)	der wiedergefällten Hemicellulosen: Asche (%)	DP	$(\alpha)_{20}^{D}$
Hemi A_2	100	1/6	n	50	0,69	86,0	21,7	4,32	146	85,5
	100	1/2	n	50	0,96	86,1	20,0	4,7	151,5	74,6
	100	1	n	50	1,05	78,5	17,0	4,8	148,5	74,2
	100	24	n	50	0,86	65,2	28,0	5,0	134,0	84,5
Hemi B	100	1	n	50	1,0	68,9	26,0	3,4	149,0	—
	100	6	n	50	1,04	56,7	29,0	6,28	151,0	—

Tabelle 6. Einfluß der Alkalimenge.

	Reaktionstemperatur (°C)	Reaktionszeit (Stdn.)	NaOH-Konzentration (n)	Laugenmenge (ccm)	Hemicellulosemenge (g)	Wiederfällbare Hemicellulose (%)	Säuren (ccm 0,1 n HCl/1 g Hemicellulose)	der wiedergefällten Hemicellulosen: Asche (%)	DP	$(\alpha)_{20}^{D}$
Hemi A_2	100	1	n	10	0,84	79,4	21,3	4,82	146,5	71,4
	100	1	n	50	1,05	78,5	17,0	4,8	148,5	74,2
	100	1	n	500	0,97	85,6	—	13,0	134,5	87,2

Fraktionierte Fällung der Hemicellulosen: Etwa 2 g Hemicellulosen A_2 wurden in 50 ccm n NaOH gelöst, 25 ccm Alkohol bis zur Trübung zugesetzt und 1/2 Std. zentrifugiert (Niederschlag Frakt. 1). Die überstehende klare Lösung abgegossen und abermals Alkohol bis zur Trübung zugesetzt; dann Zentrifugieren (Niederschlag Frakt. 2). Dies kann man noch ein drittes Mal wiederholen. Die jeweils am Boden des Zentrifugenröhrchens abgesetzten

Hemicellulosen (Frakt. 1, 2, 3) spülten wir zur Reinigung jeweils in ein Becherglas, versetzten mit Natronlauge bis zur klaren Lösung, fällten mit dem doppelten Volumen Alkohol und versetzten mit Essigsäure bis zum Umschlag von Phenolphthalein. Die gefällten Hemicellulosen filtrierten wir durch einen Glassintertiegel und trockneten nach Waschen mit Alkohol und Äther bei 105°. Die Bestimmung der Viskosität und spez. Drehung führten wir mit 1%igen Lösungen der Hemicellulosen in 4%iger NaOH durch.

Tabelle 7.

	%	DP	spez. Dreh.
Frakt. 1 ...	45,9	174	— 83
„ 2 ...	29,2	143	— 80
„ 3 ...	21,9	122	— 62,5

Hydrolyse und Chromatographie der Hemicellulosen: Als Hydrolysenbedingungen wurden zuerst die von *Wise*[9] bei der Untersuchung von Aspenholz angegebenen verwendet. Es zeigte sich aber, daß die Hemicellulosen A durch die beschriebene Behandlung nicht vollständig hydrolysiert wurden. Da uns dies aber wichtig erschien, änderten wir die Bedingungen so ab, daß wir 0,5 g Hemi A_1 mit 25 ccm n H_2SO_4 2 Stdn. in einem Ölbad von 140° erhitzten. Darauf wurde die Schwefelsäure abgegossen, neuerlich 10 ccm Schwefelsäure zugesetzt und weitere 3 Stdn. erhitzt. Bei diesem Verfahren konnte mit verhältnismäßig wenig Schwefelsäure eine vollkommene Hydrolyse unter Vermeidung von starker Huminbildung erreicht werden.

Zur papierchromatographischen Untersuchung wurden die Hydrolysate mit heißgesättigter Bariumhydroxydlösung bis zum Umschlag von Phenolphthalein versetzt, der geringe Überschuß $Ba(OH)_2$ durch CO_2 neutralisiert und der Niederschlag abfiltriert. Nach Behandlung des Filtrats mit einem Amberlitkationentauscher I R 120 war dieses vollkommen mineralsäure- und Ba^{2+}-frei und wurde im Vak. bis auf einige Kubikzentimeter eingeengt.

Wir chromatographierten sowohl nach der aufsteigenden als auch nach der absteigenden Methode. Bei der aufsteigenden Methode verwendeten wir Papier von Schleicher & Schüll 2043 a, bei der absteigenden 2043 b. Als Lösungsmittelgemische verwendeten wir einerseits Cyclohexanol-Pyridin-Wasser 5 : 3 : 3[10], anderseits Butanol-Pyridin-Wasser 3 : 2 : 1,5 und Butanol-Pyridin-Wasser 3 : 1 : 1,5[11]. Zum Nachweis der Uronsäuren arbeiteten wir mit einem Pentandiol-Pyridin-Wasser-Gemisch 5 : 3 : 3.

Die Laufzeit der Chromatogramme war 24 Stdn., für das Pentandiolgemisch 4 Tage. Entwickelt wurden die Zucker mit alkoholischer Lösung von m-Phenylendiamindihydrochlorid.

Durch die Vorversuche wurde ermittelt, daß Glucose noch in einer Menge von 2% neben 98% Xylose nachweisbar ist. Da jedoch die Zucker bei einer Konzentration von unter 0,1% nur mehr schwer erkennbar sind, war es notwendig, die Hydrolysate so weit zu konzentrieren, daß deren geringste Menge mindestens 1% ist.

[9] *K. N. Jones* und *L. E. Wise*, J. Chem. Soc. London **1952**, 2750.

[10] *V. Prey, E. Waldmann, F. Ludwig* und *H. Berbalk*, Mh. Chem. **83**, 1344 (1952).

[11] *Allene Janes, C. S. Wise* und *R. J. Dimler*, Analyt. Chemistry **23**, 3, 415 (1951).

Über die Bitterstoffe der Zichorie (Cichorium intybus L).

II. Mitteilung: Lactucin und Lactucopikrin.

Von

K. Holzer und A. Zinke.

Aus dem Institut für Organische und Pharmazeutische Chemie der Universität Graz.

(Eingelangt am 13. Juni 1953. Vorgelegt in der Sitzung am 25. Juni 1953.)

In einer Kurzmitteilung[1] berichteten wir über die Isolierung zweier Bitterstoffe aus dem Milchsaft der Zichorie, die sich mit Lactucin und Lactucopikrin identisch erwiesen. Für letzteres wurde die Formel $C_{23}H_{22}O_7$ ermittelt und gezeigt, daß es ein Monoester der p-Oxyphenylessigsäure mit Lactucin ist. Die vorliegende Arbeit bringt das experimentelle Material.

Ein von der *Laevosan*-Gesellschaft, Linz, zur Verfügung gestellter Milchsaft, der bei den Herbsternten aus frischen Wurzeln gewonnen und durch Zusatz von Methanol stabilisiert war, diente als Ausgangsmaterial. Die Art der Aufarbeitung bestand im wesentlichen darin, daß durch weiteren Zusatz von Äthylalkohol und darauffolgendes Filtrieren die alkoholunlöslichen Stoffe abgetrennt wurden. Der Eindampfrückstand des alkoholischen Extraktes enthält die beiden Bitterstoffe, kautschukartige Substanzen und Sterine. Die Isolierung der ersteren gelingt durch Anwendung verschiedener Lösungsmittel (Chloroform, Wasser und Alkohol) in verhältnismäßig guter Ausbeute. Das anfallende Rohlactucin wurde zur Reinigung aus Alkohol umkristallisiert und so in weißen, glänzenden Plättchen erhalten, deren Größe auch eine kristallographische Untersuchung gestattete, die jedoch kein endgültiges Ergebnis zeitigte[2]. Die Kristalle gehören dem rhombischen oder dem triklinen System an.

---

[1] *A. Zinke* und *K. Holzer*, Mh. Chem. **84**, 212 (1953).

[2] Die kristallographische Untersuchung wurde von Herrn Dr. *W. Zednicek* im Mineralogischen Institut der Universität Graz (Vorstand Prof. *Heritsch*) ausgeführt.

Wie schon *Späth*[3] fand, zeigt das Lactucin keinen Schmelz-, sondern einen Zersetzungspunkt, der nicht immer gleich gefunden wird. Unser reinstes Präparat zersetzte sich im Schmelzpunktsröhrchen nach vorhergehendem Sintern und Bräunen bei 213 bis 217° unter Aufschäumen und Dunkelfärbung, eine von Prof. *Wessely* zur Verfügung gestellte Probe bei 220 bis 223°, eine Mischung beider Präparate bei gleicher Temperatur. Die Identität mit dem Lactucin aus Lactuca virosa geht

Tabelle 1.

Substanz	Eigenschaft	Gef. f. d. Präp. aus Cichor. int.	Gef. f. d. Präp. aus Lactuca vir.	
Lactucin	äußere Kristallform ..	rhomb. Plättchen	rhomb. Plättchen[4]	
	Schmp.	213—217° (Zers.)	220—223° (Zers.)	Mischschmp. 220—223° (Zers.)
	Drehwert in Pyridin ...	$[\alpha]_D^{20} = +75°$	$[\alpha]_D^{20} = +75{,}2°$[3]	
	Analysenwerte	C 65,43, H 5,97	C 65,16, H 5,89[3]	ber. f. Formel $C_{15}H_{16}O_5$: C 65,20, H 5,84
	Wasserstoffaufnahme bei der katalytischen Hydrierung	3 Mol	3 Mol[5]	
	Farbreaktionen: konz. wäßr. HCl	orange	orange[3]	
	konz. alkohol. HCl	grün	grün[6]	
	wäßr. verd. HCl und Zinkstaub .	rot	rot[7]	
Hydrolactucin	Schmp.	183—184°	184—186°[5]	
Diacetyllactucin	Schmp.	160—162°	163—166°[3]	
	Analysenwerte	C 63,65, H 5,79, CH_3CO 24,05	C 63,47, H 5,61[3], CH_3CO 23,90	ber. f. Formel $C_{19}H_{20}O_7$: C 63,33, H 5,59 CH_3CO 23,89

[3] *E. Späth, R. Lorenz* und *H. Kuhn*, Mh. Chem. **82**, 114 (1951).
[4] *G. Schenck* und *W. Schreber*, Arch. Pharmaz. **278**, 186 (1940).
[5] *F. Wessely, R. Lorenz* und *H. Kuhn*, Mh. Chem. **82**, 325 (1951).
[6] *K. H. Bauer* und *K. Brunner*, Ber. dtsch. chem. Ges. **70**, 261 (1937).
[7] *G. Schenck, W. Schreber* und *H. Graf*, Arch. Pharmaz. **278**, 338 (1940).

auch aus dem gleichen Verhalten beider Stoffe gegenüber einigen Reagenzien und bei Farbreaktionen hervor; auch hinsichtlich ihrer Löslichkeit in verschiedenen Mitteln ergab sich kein Unterschied. Die Hydro- und Acetylverbindungen dieser Bitterstoffe unterscheiden sich in ihren Eigenschaften ebenfalls nicht.

Auf Grund dieser Befunde erscheint die schon von *Zellner* und *Richling*[8] angenommene Identität dieses Bitterstoffes aus der Zichorie mit dem Lactucin aus Lactuca virosa eindeutig bewiesen.

Der zweite Bitterstoff schmilzt nach Reinigung durch häufiges Umkristallisieren aus Wasser bei 148 bis 151° u. Zers. Die Substanz bildet schuppige Plättchen, die im Aussehen den Kristallen des Lactucopikrins von *Schenck* und *Schreber*[4] bzw. von *Schmitt*[9] gleichen. Tatsächlich konnte die Identität mit Lactucopikrin aus Lactuca virosa mit Hilfe einer von Prof. *Wessely* zur Verfügung gestellten Probe erwiesen werden. Letztere schmolz bei 146 bis 148°, der Mischschmp. mit unserem Präparat lag bei 148°. Beide Substanzen zeigen auch bei einigen zum Teil spezifischen Farbreaktionen gleiches Verhalten. Die Kristalle enthalten ein Mol Wasser. Aus Lösungen in Alkohol erhält man durch Zufügen von Benzol und Petroläther schön ausgebildete, dem monoklinen System (wahrscheinlich C_s) angehörige Kristalle[2]. Die Resultate der Elementaranalysen, die Ergebnisse von Molekular- und Äquivalentgewichtsbestimmungen des Lactucopikrins und einiger seiner Derivate führen zur Formel $C_{23}H_{22}O_7$. Lösungen des Bitterstoffes drehen die Ebene des polarisierten Lichtes; $[\alpha]_D^{17,5}$ in Pyridin: + 67,3°.

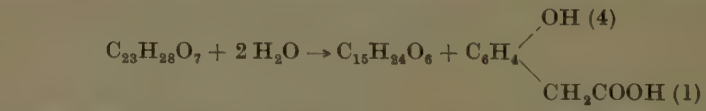
Die Acetylierung des Lactucopikrins ergab nur amorphe Substanzen; hingegen gelingt es durch Benzoylierung bzw. p-Chlorbenzoylierung, gut kristallisierende Diacylderivate zu erhalten. Das in langen, flachen Nadeln kristallisierende Dibenzoylprodukt ist identisch mit dem Dibenzoat des Neolactucins von *Bauer* und *Brunner*[6]. Der Chlorwert der p-Chlorbenzyolverbindung zeigt eindeutig, daß es sich um Diacylderivate handelt, es müssen demnach zwei veresterbare Hydroxylgruppen im Lactucopikrin vorhanden sein.

Bei der katalytischen Hydrierung mit *Raney*-Nickel nimmt das Lactucopikrin drei Mol Wasserstoff auf. Sowohl beim Lactucin als auch beim Lactucopikrin werden die Lösungen zunächst gelb und fluoreszieren intensiv grün, entfärben sich aber beim Filtrieren durch Zutritt von Luft. Durch Eindampfen im Vakuum fallen die Hydroprodukte als amorphe, glasige Massen an. Während das Hydrolactucin aus Essigester[5] kristallisierbar ist, gelang es nicht, das Hydrolactucopikrin aus einem Lösungsmittel zur Kristallisation zu bringen. Hingegen erhält

[8] *J. Zellner* und *J. Richling*, Mh. Chem. **47**, 695 (1926).
[9] *A. Schmitt*, Botanisches Arch. **40**, 516 (1940).

man feine Nadeln beim sofortigen Ansäuern einer frisch bereiteten Lösung des amorphen Hydroproduktes in kalter verdünnter Natronlauge mit verdünnter Salzsäure. Die so gewonnenen Kristalle sind auch in heißem Wasser wenig löslich und können daraus umkristallisiert werden. Sie schmelzen unscharf bei 118 bis 120° und enthalten ein Mol Kristallwasser. Die Analysenwerte zeigen, daß es sich um eine Hexahydroverbindung des Lactucopikrins handelt; sie gibt ein schön kristallisiertes, gelb gefärbtes Monophenylhydrazon, wodurch eine Carbonylgruppe nachgewiesen erscheint.

Beim Erhitzen des Lactucopikrins tritt nach Verflüssigung unter Zersetzung starkes Schäumen auf. Führt man, um das lästige Schäumen zu vermeiden, diesen Versuch mit einer Mischung mit Quarzsand durch, dann läßt sich als Zersetzungsprodukt ein dunkles Öl erhalten, das bald kristallin erstarrt. Die erhaltenen Kristalle konnten als p-Oxyphenylessigsäure identifiziert werden. Diese Verbindung entsteht auch bei der alkalischen Spaltung des Lactucopikrins und der des Hydrolactucopikrins. Der Verbrauch an Lauge bei der Hydrolyse des Hydrolactucopikrins entspricht dem einer zweibasischen Säure der Zusammensetzung $C_{23}H_{28}O_7 \cdot H_2O$. Aus dem mit 0,1 n Salzsäure angesäuerten Hydrolysat läßt sich neben p-Oxyphenylessigsäure als zweites Spaltprodukt die schon von *Wessely* und Mitarbeitern[5] isolierte Hexahydrolactucinsäure erhalten. Aus Hexahydrolactucin entsteht sie beim Behandeln mit Alkalien durch Öffnung eines Lactonringes[5]. Die alkalische Spaltung des Hexahydrolactucopikrins erfolgt demnach entsprechend:



Von den zwei Äquivalenten Natronlauge wird eines zur Spaltung des intermolekularen Esters, das zweite zur Öffnung des Lactonringes verbraucht.

Diesen Befunden nach ist das Hexahydrolactucopikrin der Monoester der p-Oxyphenylessigsäure mit Hexahydrolactucin, das Lactucopikrin der des Lactucins. Dieses Ergebnis bestätigt den schon früher vermuteten Zusammenhang[6, 9] des Lactucins mit dem Lactucopikrin. Letzteres enthält sieben Sauerstoffatome, hievon zwei als Hydroxylgruppen, je zwei in zwei Estergruppen und eines als Bestandteil einer Carbonylgruppe, die im Lactucin auch von *Wessely* und Mitarbeitern[5] nachgewiesen werden konnte. Diese Autoren vermuten, daß das Lactucin der Klasse der Sesquiterpene angehört. Nach einer von *Tschesche* und *Korte*[10] aufgestellten Theorie besteht eine Beziehung zwischen Verbindungen dieser Gruppe und den Steroiden.

[10] *R. Tschesche* und *F. Korte*, Angew. Chem. **23**, 633 (1952).

Im Zusammenhang mit diesen Befunden ist auch die Feststellung *Powers* und *Brownings*[11] von Interesse, daß in der Wurzel des Löwenzahns (Taraxacum officinale), der derselben Pflanzenfamilie wie Zichorie und Lactuca virosa angehört, die p-Oxyphenylessigsäure neben Kaffeesäure enthalten ist. Es mag sein, daß die Stammsubstanz dieser Verbindung das Tyrosin ist, das vielleicht durch oxydative Desaminierung über Phenylbrenztraubensäure einerseits in p-Oxyphenylessigsäure übergehen kann, anderseits durch Tyrosynase, einem in der Taraxacumwurzel nachgewiesenen Enzym, über Zwischenstufen in 3,4-Dioxyzimtsäure verwandelt wird. Tyrosin ist als Pflanzeninhaltsstoff des öfteren nachgewiesen worden. 3,4-Dioxyzimtsäure ist sehr wahrscheinlich schon von *Zellner* und *Richling*[8] im Milchsaft der Zichorie aufgefunden, jedoch nicht als solche erkannt worden. Diese Autoren beschreiben bei der Aufarbeitung des Alkoholauszuges des im Vakuum zur Trockene eingedampften Milchsaftes ein aus einer Mutterlauge isoliertes, schwach gelbes Pulver von saurem Geschmack und einem Schmp. von 195 bis 200° u. Zers. Diesen Eigenschaften und den angegebenen Löslichkeitseigenschaften zufolge besteht wohl kaum ein Zweifel, daß es sich um Kaffeesäure handeln kann.

Experimenteller Teil.

. Mikroanalysen: **M. Sobotka** und **R. Kretz.**

Reindarstellung des Lactucins und Lactucopikrins aus dem Milchsaft der Zichorienwurzel.

Das von der *Laevosan-Gesellschaft*, Linz, zur Verfügung gestellte Rohprodukt war ein mit annähernd dem gleichen Teil Methanol konservierter Milchsaft aus frischen Zichorienwurzeln der Ernte 1951.

Zur Aufarbeitung verdünnt man mit etwa der 3fachen Menge Alkohol und saugt nach 24stündigem Stehen (unter öfterem Umschütteln) ab. Der Rückstand wird mit Alkohol bis zum Verschwinden des bitteren Geschmackes gewaschen.

Das goldgelbe, klare Filtrat wird im Vak. bei 30° weitgehend eingeengt, wobei im Kolben ein breiiger Rückstand bleibt. Man filtriert nach 1tägigem Stehen und trocknet im Vak. über konz. Schwefelsäure.

Zur Isolierung der Bitterstoffe zieht man die Trockensubstanz (100 g) mehrfach mit siedendem Chloroform aus; gelbbraune Lösung, aus der sich nach etwa 48 Stdn. eine geringe Menge Lactucopikrin (1,5 g) kristallisiert abscheidet.

Das in Chloroform Ungelöste (75 g) wird in Anteilen von je 20 g mit je 1000 ml Wasser aufgekocht, die heiße Lösung filtriert und das nach Abkühlen auf 50° sich in gelblichen, schuppigen Kristallen abscheidende Lactucopikrin (8,5 g) abgetrennt. Eine weitere, größere Menge (12,5 g) an Lactucopikrin läßt sich durch erschöpfendes Ausziehen mit siedendem Wasser des beim ersten Auskochen verbleibenden Rückstandes erhalten. Aus der erkalteten Mutterlauge der ersten Auskochung fällt nach längerem Stehen schon ziemlich reines Lactucin als weißer körniger Niederschlag (18 g) aus, eine weitere Menge (6,5 g) läßt sich durch Einengen im Vak. bei 40° gewinnen. Gesamtausbeute an Lactucin 24,5 g, an Lactucopikrin 22,5 g aus 100 g der oben bezeichneten Trockensubstanz.

[11] *F. P. Power* und *H. Browning*, J. Chem. Soc. London **101**, 2411 (1912).

Lactucin: Zur Reinigung wird mehrmals aus Alkohol umkristallisiert. Weiße, glänzende Kristalle[2]; Zersp. 213 bis 217°; $[\alpha]_D^{20} = +75°$ (1,0000 g Sbst. zu 10 ml Pyridin gelöst). In alkalischer Lösung tritt rasch Zersetzung unter Braunfärbung ein, eine Reaktion, die zur Entwicklung eines Papierchromatogramms genügend empfindlich ist.

$C_{15}H_{16}O_5$ (276,3). Ber. C 65,20, H 5,84. Gef. C 65,43, H 5,97.

Lactucopikrin: Reinigung durch mehrfaches Umkristallisieren aus siedendem Wasser; weiße, schuppige Kristalle; Zersp. der getrockneten Substanz 148 bis 151° (unkorr.); $[\alpha]_D^{17,5} = +67,3°$ (1,7828 g lufttrockenes Lactucopikrin zu 10 ml Pyridin gelöst). In wäßr. Natronlauge löst sich das Präparat leicht beim Erwärmen unter Braunfärbung und Zersetzung. Auch diese Farbreaktion ist zur Entwicklung eines Papierchromatogrammes geeignet. Unser Präparat zeigt auch alle schon in der Literatur beschriebenen Farbreaktionen: Eine alkohol. Lösung wird durch Einleiten von HCl dunkelgrün; mit wäßr. Kaliumcyanidlösung konnten wir auch die von *Schmitt*[9] beschriebene Fluoreszenz bzw. photochemische Reaktion erhalten, beim Kochen mit wäßr. konz. Salzsäure eine orangefarbige Lösung; eine salzsaure, wäßr.-alkohol. Lösung färbt sich nach Zusatz von Zinkstaub violettrot. Analysen: a) eines bei Raumtemp. an der Luft getrockneten Präparats:

$C_{23}H_{22}O_7 \cdot H_2O$ (428,4). Ber. C 64,48, H 5,65, H_2O 4,25.
Gef. C 64,33, H 5,46, H_2O 4,30 (ber. aus dem Gewichtsverlust bei b).

b) Eines Präparats, das im Hochvak. über P_2O_5 bei 80° bis zur Gewichtskonstanz getrocknet wurde:

$C_{23}H_{22}O_7$ (410,4). Ber. C 67,30, H 5,40. Gef. C 67,67, H 5,51.

Diacetyllactucin

nach *Späth* und Mitarbeitern[3]. Schmp. 160 bis 162°.

$C_{19}H_{20}O_7$ (360,3). Ber. C 63,33, H 5,59, CH_3CO 23,89.
Gef. C 63,65, H 5,79, CH_3CO 24,05.

Dibenzoyllactucopikrin.

Eine Mischung von 0,5 g Lactucopikrin in 6 ml trockenem Pyridin wird tropfenweise mit 0,9 ml Benzoylchlorid unter Kühlung und Schütteln versetzt. Nach 18stündigem Stehen gießt man das dunkelbraune Reaktionsgemisch in 100 ml Äther, saugt ab und wäscht mit Äther. Der im Vak. über Schwefelsäure getrocknete, graubraune Rückstand wird zunächst mit kaltem Wasser behandelt und dann mehrfach aus Aceton-Methanol umkristallisiert. Farblose, flache lange Nadeln; Schmp. 176 bis 177°. Zur Analyse wurde 4 Stdn. im Hochvak. bei 80° getrocknet:

$C_{37}H_{30}O_9$ (618,6). Ber. C 71,83, H 4,89. Gef. C 72,10, H 5,29.

Di-(p-Chlorbenzoyl)-lactucopikrin.

Reaktionsansatz: 0,5 g Lactucopikrin, 6 ml Pyridin, 1,12 ml p-Chlorbenzoylchlorid. Nach 18stündigem Stehen wird unter Schütteln mit Äther verdünnt, das Ungelöste mit Äther ausgewaschen. Aus den ätherischen Extrakten fallen nach mehrstündigem Stehen weiße kugelige Kristalle (0,45 g) aus. Aus Essigester-Methanol weiße, gefiederte Nadelbüschel;

Schmp. 154 bis 155°. Zur Analyse wurde 6 Stdn. im Hochvak. bei 80° getrocknet:

$C_{37}H_{28}O_9Cl_2$ (687,5). Ber. C 64,64, H 4,10, Cl 10,32.
Gef. C 64,77, H 4,22, Cl 10,40.

Hydrierung des Lactucopikrins

führten wir in alkohol. Lösung mit *Raney*-Nickel sowohl in der Halbmikroapparatur nach *Zechmeister* und *v. Cholnoky* (0,1006 g Lactucopikrin gelöst in etwa 10 ml Alkohol), wie auch nach dem üblichen Makroverfahren (6,6 g gelöst in etwa 40 ml Alkohol) durch. Die Wasserstoffaufnahme betrug bei den verschiedenen Versuchen durchschnittlich 2,95 Mol. Die zunächst intensiv grün fluoreszierende, gelbe Lösung wird beim Filtrieren farblos. Sie wurde im Vak. eingedampft und der Rückstand im Vak. über Schwefelsäure getrocknet; farblose, glasige, plastische Masse. Zur Reinigung löst man 1 g in 10 ml siedendem Alkohol, läßt erkalten, versetzt dann mit 200 ml n/10 Natronlauge und säuert sofort mit 30 ml 2 n Salzsäure an. Nach etwa 1 bis 2 Stdn. scheiden sich feine weiße Nadeln in voluminösen Ballen ab. Das auf diesem Wege gewonnene Präparat läßt sich nun aus siedendem Wasser umkristallisieren. Ausbeute an kristallisierter Substanz etwa 50% des Rohproduktes. Schmp. 118 bis 120° nach vorherigem Sintern. Analysen: a) eines 36 Stdn. bei Raumtemp. an der Luft getrockneten Präparats:

$C_{23}H_{28}O_7 \cdot H_2O$ (434,5). Ber. C 63,58, H 6,96, H_2O 4,15.
Gef. C 63,30, H 7,23, H_2O 4,03 (ber. aus dem Gewichtsverlust bei b).

b) Eines Präparats, das im Hochvak. über P_2O_5 bei Raumtemp. bis zur Gewichtskonstanz getrocknet wurde:

$C_{23}H_{28}O_7$ (416,5). Ber. C 66,33, H 6,78. Gef. C 66,44, H 7,07.

Phenylhydrazon des Hexahydrolactucopikrins.

Man versetzt eine Lösung von 0,2 g des vorangehend beschriebenen kristallisierten Hexahydrolactucopikrins in 3 ml Alkohol mit einer 1 ml Alkohol enthaltenden Lösung von 0,22 g Phenylhydrazinchlorhydrat und 0,18 g wasserfreiem Natriumazetat in 1 ml Wasser. Nach 24stündigem Stehen filtriert man, wäscht mit Alkohol-Wasser 4 : 1 und kristallisiert aus verd. Alkohol (4 : 1) mehrfach um. Gelbliche Nadeln, Schmp. 118 bis 121° unter Aufschäumen. Ausbeute an Rohprodukt 0,2 g. Analysen: a) der 4 Stdn. bei Raumtemp. an der Luft getrockneten Substanz:

$C_{29}H_{34}O_6N_2 \cdot C_2H_6O$ (552,6). Ber. C 67,37, H 7,30, N 5,07, C_2H_6O 8,34.
Gef. C 67,28, H 7,15, N 5,11, C_2H_6O 8,18 (ber. aus dem Gewichtsverlust bei b).

b) Der bei 80° im Hochvak. zur Gewichtskonstanz getrockneten Substanz:

$C_{29}H_{34}O_6N_2$. Ber. C 68,75, H 6,76, N 5,53, MG 506,6.
Gef. C 68,90, H 6,94, N 5,54, MG 466 (nach *Fromm* und *Friedrich* in Naphthalin).

Pyrogene Spaltung des Lactucopikrins.

Eine Mischung von 1 g Lactucopikrin mit 9 g feinem Quarzsand wird in einem schräggestellten Reagensrohr vorsichtig destilliert. Unter Dunkel-

färbung der Masse schlägt sich an den kalten Stellen ein schwarzbraunes Öl nieder, das bald kristallin erstarrt. Man löst es in etwa 15 ml warmer 1 n NaOH, schüttelt die dunkelbraune Lösung mehrfach mit Tierkohle und säuert das nun goldgelbe Filtrat mit 2 n HCl an. Zur Isolierung des Reaktionsproduktes wird ausgeäthert und der durch Verdampfen erhaltene Ätherrückstand zunächst aus siedendem Wasser umkristallisiert und dann im Vak. der Wasserstrahlpumpe bei 140° sublimiert. Weiße Kristalle, Schmp. 150°. Der Mischschmp. mit einer synthetisch dargestellten p-Oxyphenylessigsäure ergab keine Depression. Eine konz. wäßr. Lösung gibt auf Zusatz von Eisenchlorid eine schwarzviolette, rasch in Braun übergehende Färbung.

$C_8H_8O_3$. Ber. C 63,15, H 5,30, MG 152,1.
Gef. C 63,48, H 5,42, MG 149,2 (Titration).

Die Spaltung des Lactucopikrins geht auch auf alkalischem Wege sehr rasch vor sich. Zur Verseifung erwärmt man die braun gefärbte Lösung dieser Verbindung in verd. Natronlauge 10 Min. auf dem siedenden Wasserbad, wobei Farbvertiefung eintritt. Verd. Salzsäure scheidet dunkelbraune nicht kristallisierbare Flocken ab; aus dem hellbraunen Filtrat erhält man durch Ausäthern p-Oxyphenylessigsäure.

Alkalische Verseifung des Hexahydrolactucopikrins.

Eine Lösung von 1,2262 g lufttrockenem, kristallisiertem Hexahydrolactucopikrin wurde mit 100 ml 0,1 n NaOH 2 Stdn. unter Rückfluß auf dem siedenden Wasserbad erhitzt und die unverbrauchte Lauge mit 0,1 n HCl (Phenolphthalein) zurückgenommen. Laugenverbrauch: 56,3 ml 0,1 n NaOH.

$(C_{23}H_{28}O_7 \cdot H_2O)_{1/2}$. Ber. ÄG 217,2. Gef. ÄG 217,8.

Die mit der berechneten Menge Salzsäure angesäuerte Lösung wurde im *Schacherl*-Apparat erschöpfend mit Äther extrahiert, das aus der Ätherlösung sich absetzende braune Öl abgetrennt und die ätherische Lösung, wie oben beschrieben, auf p-Oxyphenylessigsäure aufgearbeitet. Identifizieren durch Schmp., Mischschmp. und Eisenchloridreaktion.

Das abgetrennte Öl erstarrt beim Stehen im Vak. über Schwefelsäure kristallin. Durch Umkristallisieren aus Essigester erhielten wir sauer schmeckende Kristalle mit dem Schmp. 159,5 bis 162°; sie konnten durch Mischschmp. mit der von *Wessely*[5] dargestellten Hexahydrolactucinsäure identifiziert werden.

Papierchromatographie der Bitterstoffe.

(Nach Versuchen von *A. Händel*.)

Lactucin und Lactucopikrin lassen sich papierchromatographisch trennen und durch die Braunfärbung mit starken Alkalien noch leicht in Mengen bis zu 1 γ nachweisen.

Papier: Schleicher & Schüll 2045 a; Lösungsmittel: Butanol 45%, Äthanol 5%, Wasser 49%, Ammoniak 1%; Entwicklungsreagens: 1 n-methylalkohol. KOH.

Aufgetragen wurden 1%ige methanolische Lösungen der Bitterstoffe und nach dem absteigenden Verfahren mit dem oben bezeichneten Lösungsmittel chromatographiert. Das bei Raumtemp. getrocknete Chromatogramm

wurde mit dem Entwicklungsreagens gut besprüht und 5 Min. auf 100 bis 110° erhitzt. Braune, haltbare Flecke auf weißem Grunde. R_f-Werte: Lactucin 0,64, Lactucopikrin 0,73.

Mit Hilfe dieses Verfahrens konnte in alkohol. Extrakten von Blattstielen und Wurzeln der Zichorie Lactucin und Lactucopikrin nachgewiesen werden.

Vorliegende Untersuchung entstand in Zusammenarbeit mit der *Laevosan-Gesellschaft* (Chem.-pharm. Ind. Franck u. Dr. Freudl), Linz, die auch die Ausgangsstoffe zur Verfügung stellte. Für die Förderung danken wir nochmals herzlichst.

Über eine modifizierte Form der Reformatski-Reaktion.

(Über die Einwirkung von metallorganischen Verbindungen auf Chinole IV.)[1]

Von

A. Siegel und H. Keckeis.

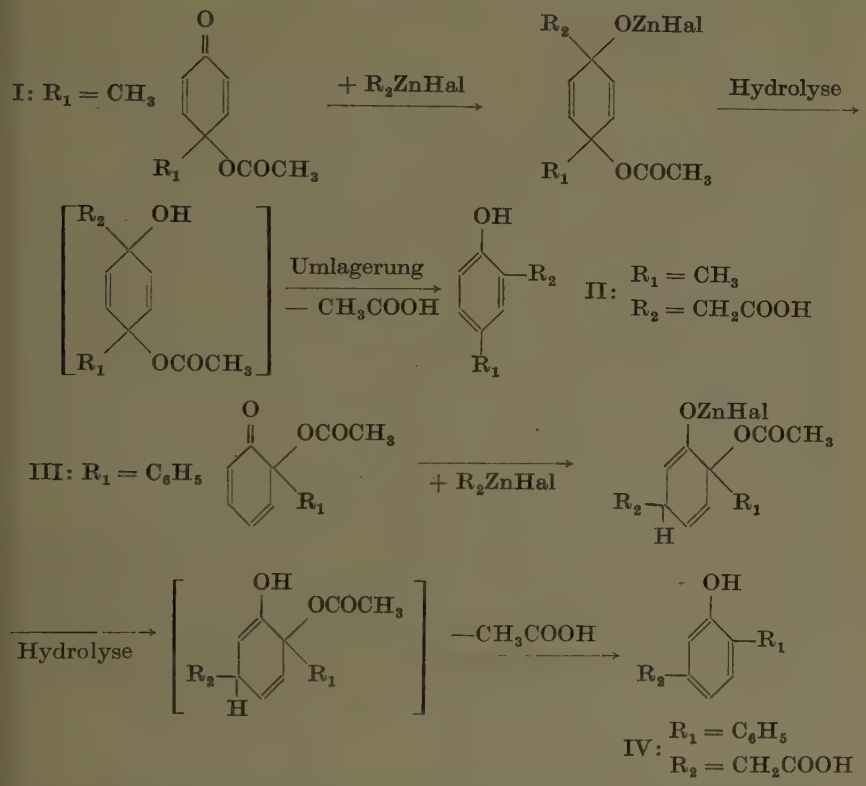
Aus dem II. Chemischen Laboratorium der Universität Wien.

(Eingelangt am 22. Juni 1953. Vorgelegt in der Sitzung am 8. Oktober 1953.)

Die Darstellung von Oxyestern durch Einwirkung von Zink auf ein Gemisch einer Oxoverbindung mit einem Halogenfettsäureester nach *Reformatski* läßt sich mit Chinolacetaten als Oxokomponenten nicht durchführen, da es hier zu einer Reduktion dieser Verbindungen durch das metallische Zink kommt. Es wurde deshalb zuerst durch die Einwirkung von Zink auf den Halogensäureester in ätherischer Lösung die entsprechende zinkorganische Verbindung dargestellt. Durch die Umsetzung dieser Lösung mit verschiedenen Oxoverbindungen konnten dann die bei der *Reformatski*-Reaktion zu erwartenden Produkte erhalten werden.

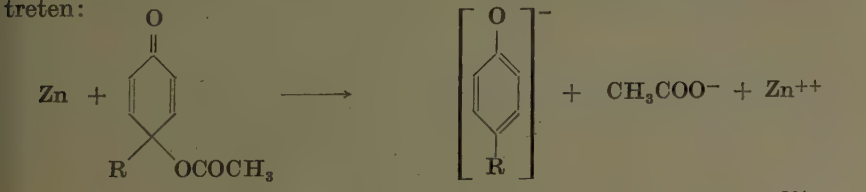
Im Zusammenhang mit einer Arbeitsreihe von *F. Wessely* und Mitarb. über die Einwirkung metallorganischer Verbindungen auf *Chinolacetate*[1] wurde von uns versucht, diese Verbindungen mit Bromessigester und Zink nach *Reformatski* umzusetzen. Hierbei war auf Grund der Ergebnisse der Umsetzungen von Chinolacetaten mit *Grignard*-Verbindungen entweder eine 1,4- oder eine 1,2-Anlagerung der primär gebildeten zinkorganischen Verbindungen an das Doppelbindungssystem der Chinolacetate zu erwarten. Die Hydrolyse der so erhaltenen Additionsprodukte sollte zu Verbindungen führen, welche eine ausgeprägte Tendenz zeigen, durch Abspaltung von Essigsäure und fallweise unter Wanderung eines Substituenten in aromatische Derivate überzugehen:

[1] I. Mitt.: *F. Wessely, L. Holzer* und *H. Vilcsek*, Mh. Chem. **83**, 1253 (1952). II. Mitt.: *F. Wessely* und *J. Kotlan*, ibid. **84**, 124 (1953); III. Mitt.: *F. Wessely, L. Holzer* und *H. Vilcsek*: ibid. **84**, 655 (1953).



Bei unseren Untersuchungen zeigte es sich nun, daß es bei der üblichen Ausführung der *Reformatski*-Reaktion, also der Einwirkung von Zink auf ein Gemisch der Oxokomponente (Chinolacetat) und der Halogenkomponente (Bromessigester) in einem geeigneten Lösungsmittel, nicht zur Bildung der gewünschten Reaktionsprodukte kommt, sondern vielmehr neben wechselnden Mengen undestillierbarer harziger Verunreinigungen nur größere Mengen der Reduktionsprodukte der Chinolacetate erhalten werden. So lieferte das 4-Methyl-p-chinolacetat bei der *Reformatski*-Reaktion p-Kresol, das 2-Phenyl-o-chinolacetat ergab o-Oxy-diphenyl und das 2,4,6-Trimethyl-p-chinolacetat lieferte 2,4,6-Trimethylphenol.

Es war also an Stelle der gewünschten Reaktion nur eine Reduktion des Chinolacetats durch das elementare Zink in folgender Weise eingetreten:



Infolgedessen war es notwendig, die gleichzeitige Anwesenheit von Chinolacetat und Zink im Reaktionsgemisch zu vermeiden. Ein hierfür möglicher Weg schien darin zu bestehen, in Analogie zu den *Grignard*-Reaktionen zuerst den Halogenfettsäureester mit Zink zu der entsprechenden metallorganischen Verbindung umzusetzen und diese nach der Abtrennung vom überschüssigen metallischen Zink mit der Carbonylkomponente zur Reaktion zu bringen. Eine derartige *zweistufige Variante der Reformatski-Reaktion* ist unseres Wissens in der Literatur bisher nicht beschrieben worden.

Es wird zwar allgemein die intermediäre Bildung einer metallorganischen Verbindung HalZnR bei der *Reformatski*-Reaktion angenommen, aber nur in einer älteren Arbeit von *G. Dain*[2] wird die Bildung fester Reaktionsprodukte aus Zink und verschiedenen Halogenfettsäureestern beschrieben, für welche auf Grund ihres Zink- und Bromgehaltes eine Formel des erwähnten zinkorganischen Typs angenommen wird. Die dabei eingehaltenen Reaktionsbedingungen — Stehenlassen der Halogenester mit Zink durch mehrere Monate — schienen aber für unsere Zwecke kaum verwertbar zu sein.

Eine Schwierigkeit bei der Darstellung der zinkorganischen Verbindungen der Halogenfettsäureester bildet die bekannte Tatsache, daß solche Verbindungen befähigt sind, — wenn auch nur in geringem Ausmaß — mit Estergruppen zu reagieren. Dies kann aber zur Selbstkondensation des angewandten Halogenesters in folgender Form führen:

$$BrZnCH_2COOR + BrCH_2COOR \longrightarrow BrCH_2\overset{\displaystyle OZnBr}{\underset{\displaystyle OR}{\overset{|}{\underset{|}{C}}}}-CH_2COOR$$

Es war also notwendig, Bedingungen zu schaffen, bei denen das Zink mit genügend großer Geschwindigkeit mit dem Halogenester reagiert, ohne daß es in zu großem Maßstab zu der erwähnten Selbstkondensation kommt. Es kamen infolgedessen zur Beschleunigung der Bildung der zinkorganischen Verbindung solche Maßnahmen nicht in Frage, die — wie eine Erhöhung der Temperatur oder der Konzentration — auch die Geschwindigkeit der Selbstkondensation und damit der Zerstörung der zinkorganischen Verbindung erhöhen würden. Es mußte vielmehr eine spezifische Erhöhung der erwünschten Bildungsreaktion bewirkt werden. Möglichkeiten hierzu bestehen einerseits in einer möglichst innigen Durchmischung des heterogenen Reaktionssystems und andererseits in der Anwendung geeigneter Katalysatoren.

Für die möglichst intensive Durchmischung des Zinks mit der Lösung des Halogenesters erwies sich ein sog. „Vibro-Mischer" als besonders vorteilhaft. Wesentlich ist auch die Verwendung von Zink in Form möglichst leichter Späne, da schwerere Zinkstücke vom Rührer nur schwer auf-

[2] J. russ. phys. chem. Ges. **28**, 593 (1896).

gewirbelt werden können und dadurch von den sich allmählich abscheidenden öligen Reaktionsprodukten bedeckt und der Reaktion entzogen werden.

Als Katalysatoren für die Bildung von zinkorganischen Verbindungen sind in der Literatur einerseits die Halogenide von Kupfer und Quecksilber angegeben[3] und andererseits metallorganische Verbindungen, die die letzten Spuren von Wasser im Reaktionsgemisch binden und daher den Start der Reaktion erleichtern[4].

Bei den von uns durchgeführten Versuchen ergab Zusatz von Quecksilberchlorid keine wesentliche Erhöhung der Reaktionsgeschwindigkeit. Auch die Anwendung von sog. Zink-Kupfer-Paar brachte gegenüber der Verwendung von reinem Zink keinerlei Vorteile. Sehr günstig wirkte sich jedoch für das raschere Eintreten des Reaktionsbeginns das Zusetzen einiger Tropfen einer ätherischen Lösung von Methylmagnesiumjodid aus.

Von den von uns verwendeten Lösungsmitteln (Diäthyläther, Diisopropyläther, Benzol, Toluol) ergab reiner absol. Diäthyläther die besten Resultate. In höher siedenden Lösungsmitteln trat eine stärkere Abscheidung öliger und amorpher Produkte im Lauf der Reaktion ein. Auch der Zusatz von absol. Essigester, welcher von *E. Blaise*[5] zur Förderung der Bildung von Zinkalkylhalogeniden empfohlen wird, erwies sich in unserem Fall als unnötig.

Zur *Feststellung der optimalen Reaktionszeit* wurde Zink mit Bromessigester in ätherischer Lösung unter den im exper. Teil angegebenen Bedingungen umgesetzt. Die jeweils in der ätherischen Lösung des Reaktionsgemisches enthaltene Zinkmenge wurde durch Hydrolyse eines aliquoten Teils mit verd. Schwefelsäure und Titration des Zinkions mit Komplexon III[6] bestimmt. Bei der Umsetzung von 10 g Bromessigsäureäthylester mit 8,3 g Zink in 100 ml Äther wurden hierbei die in der Tabelle angeführten Werte erhalten.

Tabelle.

Reaktionszeit	Zinkgehalt der äther. Lösung
15 Min.	2,07 g
30 Min.	2,37 g
45 Min.	2,66 g
60 Min.	2,96 g
75 Min.	3,17 g
90 Min.	3,70 g
105 Min.	3,50 g
115 Min.	3,06 g

Nach 90 Min. ist ein maximaler Wert erreicht, der dann wieder absinkt. Diese Beobachtung steht auch mit der Tatsache in Einklang, daß sich nach etwa 80 Min. im Reaktionsgemisch ein zähflüssiges Öl abzuscheiden beginnt, das bei der Hydrolyse nur höherflüchtige und zum Teil undestillierbare Substanzen liefert. Es scheint sich also bei diesem Öl um

[3] *R. E. Miller* und *F. F. Nord*, J. Org. Chem. **16**, 728 (1951).
[4] *A. Job* und *R. Reich*, Bull. soc. chim. France (4) **33** 1414 (1923).
[5] Bull. soc. chim. France (4) **9**, I (1911).
[6] *H. Flaschka*, Mikrochem. **39**, 38 (1952).

Produkte der erwähnten unerwünschten Esterkondensation zu handeln.

Die ätherische Lösung des nach der optimalen Zeit (90 Min.) erhaltenen Reaktionsgemisches wurde von den unlöslichen Produkten und dem nicht verbrauchten Zink abdekantiert und mit wäßriger Ammoniumchloridlösung hydrolysiert. Die Destillation des Rückstandes der so erhaltenen ätherischen Lösung an einer Drehbandkolonne lieferte 2,1 g Essigsäureäthylester von Sdp. 77°, welcher als Hydrolysenprodukt der Verbindung $BrZnCH_2COOC_2H_5$ aufzufassen ist. Daneben fiel eine geringe Menge höherflüchtiger Produkte an, welche beim Schütteln mit einer wäßrigen Kupferacetatlösung unlösliche blaugrüne Addukte bildeten und somit durch Selbstkondensation gebildete Ketosäureester sein dürften.

Die nach 90 Min. in der ätherischen Lösung enthaltene Zinkmenge entspricht bei Annahme einer Verbindung $BrZnCH_2COOC_2H_5$ der Umsetzung von 96% des im Reaktionsgemisch enthaltenen Bromessigesters. Es kann auf Grund unserer Versuche allerdings nicht festgestellt werden, ob neben dieser gemischten zinkorganischen Verbindung nicht auch eine Verbindung $Zn(CH_2COOC_2H_5)_2$ in der ätherischen Lösung vorliegt.

Um die Reaktionsweise dieser so erhaltenen ätherlöslichen zinkorganischen Verbindung zu studieren, wurde zunächst Benzophenon damit zur Reaktion gebracht. Hierbei wurde nach Verseifung des primär gebildeten Oxyesters die 2,2-Diphenyl-2-oxy-propionsäure erhalten, also dieselbe Verbindung, die auch durch die normale *Reformatski*-Reaktion aus Benzophenon und Bromessigester gebildet wird.

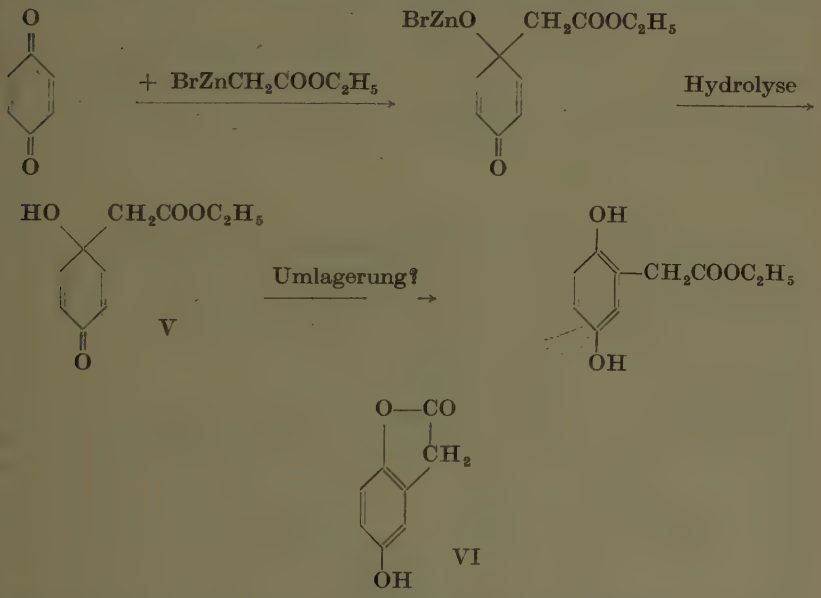
Nachdem auf diese Weise die *Möglichkeit der zweistufigen Durchführung der Reformatski-Reaktion* festgestellt worden war, wurden zwei Chinolacetate, und zwar des *4-Methyl-p-chinolacetat* und das *2-Phenyl-o-chinolacetat* mit der Zinkverbindung des Bromessigesters umgesetzt. Die im exper. Teil näher beschriebene Aufarbeitung ergab in beiden Fällen Produkte, welche auf eine Analogie der Anlagerung dieser zinkorganischen Verbindung an Chinolacetate mit der von magnesiumorganischen Verbindungen hinwies.

Aus dem *4-Methyl-p-chinolacetat* (I) wurde *2-Oxy-5-methyl-phenylessigsäure* (II) bzw. ihr Lakton, das *5-Methyl-isocumaranon* erhalten. Es war also anscheinend eine 1,2-Addition der zinkorganischen Verbindung an die Ketogruppe des Chinolacetats eingetreten unter Bildung eines instabilen Zwischenproduktes, welches sich unter Essigsäureabspaltung zu II umlagerte.

Das *2-Phenyl-o-chinolacetat* (III) lieferte bei der Umsetzung mit der zinkorganischen Verbindung des Bromessigesters eine Säure mit der Molekularformel $C_{14}H_{12}O_3$, welcher auf Grund ihrer Bildung und wegen des Fehlens der Tendenz zur Ausbildung eines Laktons die Struktur einer *3-Oxy-4-phenyl-phenylessigsäure* (IV) zugeteilt werden muß. Es ist also

hier eine 1,4-Anlagerung der zinkorganischen Verbindung eingetreten unter Bildung eines durch Essigsäureabspaltung in IV übergehenden Zwischenproduktes.

Im Anschluß an diese Umsetzung von Chinolacetaten schien es von Interesse zu sein, einen Vertreter der *Chinone* der zweistufigen Variante der *Reformatski*-Reaktion zu unterziehen; wir wählten *p-Benzochinon*. Es war in diesem Fall — wie die Arbeiten verschiedener Autoren über die Einwirkung von magnesium- und lithiumorganischen Verbindungen auf Chinone zeigen[7] — mit einer ganzen Reihe von Kondensationsmöglich-



keiten zu rechnen, da hier nicht nur die Möglichkeit einer 1,2- oder 1,4-Addition, sondern auch die Möglichkeit einer Addition an eine oder beide Ketogruppen des Chinons gegeben ist. Die von uns durchgeführten Versuche lieferten unter den im exper. Teil näher beschriebenen Bedingungen ein kristallisiertes Produkt, dem wir auf Grund seiner Molekularformel $C_{10}H_{12}O_4$, seinem UV-Absorptionsspektrum ($\lambda_{max} = 226$ mμ, log $\varepsilon = 4$) und seiner Hydrierbarkeit — über die an anderer Stelle noch ausführlicher berichtet werden wird — die Struktur eines *4-Carbäthoxymethyl-p-chinols* (V) zuteilten. Das Acetat des entsprechenden Methylesters ist vor kurzer Zeit von *H. Witkop* und *S. Goodwin*[8] durch Einwirkung von Blei-

[7] *E. Bamberger* und *L. Blangey*, Ann. Chem. **384**, 272 (1911). — *H. M. Crawford*, *M. Lumpkin* und *M. McDonald*, J. Amer. Chem. Soc. **74**, 4087 (1952). — *H. M. Crawford* und *M. McDonald*, ibid. **71**, 2681 (1949).

[8] Exper. **8**, 377 (1952).

tetraacetat auf p-Oxyphenylessigester in allerdings wesentlich schlechterer Ausbeute (2—5%) erhalten worden. (UV-Absorpt.: $\lambda_{max} = 228$ mμ, $\log \varepsilon = 3{,}92$).

Neben dem Chinol wurden bei unseren Versuchen noch wechselnde Mengen eines als Homogentisinsäurelakton (VI) identifizierten Produktes erhalten.

Es war also, wahrscheinlich wegen der Schwerlöslichkeit der Zinkverbindung des primären Additionsproduktes in Äther, nur eine der beiden Ketogruppen in Reaktion getreten und dabei durch 1,2-Adition das Chinol gebildet worden. Ob das daneben aufgefundene Lakton VI auf eine 1,4-Addition der zinkorganischen Verbindung an das Chinon zurückzuführen ist oder auf eine sekundäre Umlagerung des primär gebildeten Chinols im Laufe der Aufarbeitung, kann nach den bisherigen Versuchsergebnissen noch nicht gesagt werden.

Experimenteller Teil.

Bildung der zinkorganischen Verbindung des Bromessigesters.

10 g Bromessigsäureäthylester wurden in 100 ccm absol. Äther gelöst und 8,3 g Zinkspäne zugesetzt, welche vorher mit verd. HCl, Wasser, Alkohol und Äther gewaschen, sodann im Vak. getrocknet und durch Erhitzen mit einigen Jodkristallen im Vak. aktiviert worden waren.

Hiezu setzten wir einige Tropfen einer ätherischen Lösung von Methylmagnesiumjodid und erhitzten sodann unter kräftigem Rühren mit einem Vibromischer 90 Min. auf dem Wasserbad unter Rückfluß zum Sieden. Das Fortschreiten der Reaktion gab sich an einer steigenden Trübung des Reaktionsgemisches und an einer nach etwa einer Stunde eintretenden Gelbfärbung zu erkennen. Anschließend ließen wir das überschüssige Zink und die gebildeten unlöslichen Reaktionsprodukte absetzen, dekantierten die darüberstehende fast klare ätherische Lösung ab und benutzten sie sofort zu den Umsetzungen mit den einzelnen Oxokomponenten.

Reaktion mit Benzophenon. Die nach der obigen Vorschrift erhaltene ätherische Lösung von $BrZnCH_2COOC_2H_5$ aus 10 g Bromessigester und 8,3 g Zink in 100 ccm Äther wurde mit 10,3 g Benzophenon versetzt und nach 2stündigem Kochen unter Rückfluß mit einer wäßr. Ammoniumchloridlösung hydrolysiert. Aus der ätherischen Lösung wurde nach Abdestillieren des Lösungsmittels ein gelbbraunes Öl erhalten, das bald zu einer kristallinen Masse erstarrte und neben unumgesetztem Benzophenon den Ester der 2,2-Diphenyl-2-oxy-propionsäure enthielt. Zu seiner Verseifung erhitzten wir das Gemisch 2 Stdn. mit 25%iger methanol. KOH. Die so erhaltene bräunliche Lösung wurde mit Wasser verdünnt, einige Male ausgeäthert und mit Salzsäure angesäuert. Hierbei fiel eine bräunliche kristalline Substanz aus, die aus Wasser-Äthanol umkristallisiert weiße Kristalle vom Schmp. 223°* ergab, welche mit der 2,2-Diphenyl-2-oxy-propionsäure identisch waren, die nach der üblichen einstufigen Variante der *Reformatski*-Reaktion nach *H. Rupe*

* Alle Schmp. dieser Arbeit werden in einem *Kofler*-Mikroschmelzpunktsapparat bestimmt.

und *E. Buzolt*[9] dargestellt worden war. Die Ausbeute an dieser Säure betrug bei der von uns beschriebenen Variante der Reaktion 50% bezogen auf Benzophenon, während bei der einstufigen Durchführung eine Ausbeute von 60% erhalten wird.

Reaktion mit 4-Methyl-p-chinolacetat (I). Die ätherische Lösung der zinkorganischen Verbindung aus 10 g Bromessigester wurde 2 Stdn. lang mit 1 g I unter Rückfluß erhitzt. Die so erhaltene braungefärbte Lösung wurde durch Schütteln mit 10%iger Schwefelsäure hydrolysiert, dann mit $NaHCO_3$-Lösung entsäuert und mit Natriumsulfat getrocknet. Nach dem Abdestillieren des Äthers blieb eine bräunliche Kristallmasse zurück, die im Kugelrohr bei 80 bis 100°/0,1 mm sublimiert wurde und dabei ein Gemisch der Säure II und ihres Laktons ergab.

Zur Trennung dieser beiden Substanzen wurde die Kristallmasse mit $NaHCO_3$-Lösung digeriert, die erhaltene wäßr. Lösung mit Salzsäure angesäuert, ausgeäthert und nach dem Verdampfen des Äthers der Rückstand aus Benzol-Petroläther umkristallisiert. Die so erhaltenen weißen Kristalle der Säure II zeigten einen Schmp. von 123 bis 124°. (Lit. Schmp.[10]: 123°); Ausbeute 14%, bez. auf I.

Der in $NaHCO_3$-Lösung unlösliche Teil der ursprünglichen Kristallmasse wurde im Kugelrohr bei 90 bis 100°/1 mm langsam sublimiert. Das aus Petroläther umkristallisierte Sublimat lieferte das Lakton der Säure II, das 5-Methyl-isocumaranon mit einem Schmp. von 71 bis 73° (Lit. Schmp.[10]: 73°). Ausbeute: 60%, bez. auf I.

$C_9H_8O_2$. Ber. C 72,96, H 5,44.
Gef. C 72,90, H 5,43.

Der Mischschmp. unseres Präparats mit einer von *F. Wessely* und *E. Schinzel*[11] auf anderem Weg dargestellten Probe des Laktons ergab keine Depression.

Reaktion mit 2-Phenyl-o-chinolacetat (III). Die ätherische Lösung der zinkorganischen Verbindung aus 10 g Bromessigester wurde 2 Stdn. mit 1 g III unter Rückfluß erhitzt, das Reaktionsgemisch dann mit 10%iger Schwefelsäure hydrolysiert und die ätherische Lösung mit 10%iger NaOH ausgeschüttelt. Die alkalische Lösung wurde mit Salzsäure angesäuert, ausgeäthert und die ätherische Lösung mit $NaHCO_3$-Lösung ausgeschüttelt. Die in dieser wäßr. Lösung enthaltene Säure IV wurde nach Ansäuern mit Salzsäure in Äther aufgenommen und die ätherische Lösung mit Natriumsulfat getrocknet. Nach dem Abdestillieren des Äthers blieb ein rotbraunes Öl zurück, das im Kugelrohr bei 0,01 mm bei 200 bis 220° destillierte und 0,4 g weißer Kristalle ergab, die aus Methanol-Wasser umkristallisiert einen Schmp. von 131 bis 133° zeigten. (Ausbeute an IV: 40% bez. auf III).

$C_{14}H_{12}O_3$. Ber. C 73,67, H 5,30, Äqu. Gew. 228.
Gef. C 73,48, H 5,31, Äqu. Gew. 226.

Reaktion mit p-Benzochinon. Zur Lösung der zinkorganischen Verbindung aus 10 g Bromessigester wurde unter Eiskühlung langsam eine ätherische Lösung von 3 g Benzochinon zutropfen gelassen. Es fiel hierbei sofort eine teils amorphe, teils kristalline gelbliche Masse aus, die abfiltriert und mit

[9] Ber. dtsch. chem. Ges. **40**, 4537 (1907).
[10] *O. Aubert, E. Augdahl* und *E. Berner*; Acta Chem. Scand. **6**, 443 (1952).
[11] Mh. Chem. **84**, (1953), im Erscheinen.

absol. Äther gewaschen wurde. Dieses hygroskopische, feste Produkt trugen wir dann portionweise in etwa 200 ccm heißes Wasser ein. Die wäßr. Lösung wurde dann vom abgeschiedenen Zinkhydroxyd abfiltriert und 3mal ausgeäthert. Nach dem Trocknen der ätherischen Lösung mit Natriumsulfat und Verdampfen des Äthers hinterblieb 3,5 g eines braunen, zum Teil kristallisierenden Rückstandes, der aus Äther-Petroläther umkristallisiert 1,6 g (26% des Chinons) 4-Carbäthoxymethyl-p-chinol (V) ergab. Durch Hochvakuumsublimation bei 80 bis 90°/0,01 mm gereinigt schmolzen die weißen, nadelförmigen Kristalle bei 71°.

$C_{10}H_{12}O_4$. Ber. C 61,21, H 6,17, OC_2H_5 22,9.
Gef. C 61,30, H 6,28, OC_2H_5 22,8.

Die *Hydrierung* des Chinols mit PtO_2 in Äthanol ergab die Aufnahme von 3 Mol Wasserstoff auf 1 Mol Substanz, entsprechend der Anwesenheit von zwei C-C-Doppelbindungen und einer Ketogruppe.

Aus der durch das Umkristallisieren des ursprünglichen braunen Produktes erhaltenen Mutterlauge konnte durch Destillation im Kugelrohr bei 140 bis 160°/0,01 mm ein Produkt erhalten werden, welches nach Umkristallisieren aus Alkohol-Wasser bei 191° schmolz und als Homogentisinsäurelakton VI identifiziert wurde. Die Menge dieses Laktons wechselte bei den einzelnen Ansätzen zwischen wenigen mg bis zu 0,2 g.

$C_8H_6O_3$. Ber. C 64,00, H 4,03.
Gef. C 63,87, H 4,16.

Die Mikroanalysen wurden von Herrn Dr. *G. Kainz* im Mikroanalytischen Laboratorium unseres Instituts durchgeführt.

Die für die Versuche benötigten Chinolacetate hat Herr *W. Silhan* dargestellt.

Dem Vorstand unseres Institutes, Herrn Prof. Dr. *F. Wessely* sind wir für sein förderndes Interesse und seine wertvollen Ratschläge zu Dank verpflichtet.

Versuche zur Synthese von Muskelrelaxantien.

Von

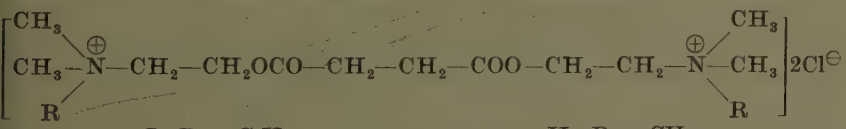
O. Hromatka und **C. Skopalik.**

Aus dem I. Chemischen Laboratorium der Universität Wien.

(Eingelangt am 30. Juni 1953. Vorgelegt in der Sitzung am 8. Oktober 1953.)

Bis-cholinester aliphatischer Dicarbonsäuren und analoge Verbindungen zeichnen sich durch starke neuromuskulär blokkierende Wirkung aus. Im Rahmen von Untersuchungen, wieweit die pharmakologische Wirksamkeit bei Ersetzung der Estergruppe durch die verwandte Säureamidgruppe modifiziert wird, wurden einige *Bis-dialkylaminoäthyl-dicarbonsäure-diamide* und ihre *quartären Salze* hergestellt. Als Derivate der Bernsteinsäure wurden *Dialkylaminoäthyl-succinimide* und ihre *quartären Salze* erhalten.

Bis-cholinester einiger aliphatischer Dicarbonsäuren zeigen nach Untersuchungen, die erstmals von *Bovet*[1], später auch im Pharmakologischen Institute der Universität Wien[2] durchgeführt worden sind, die Eigenschaft, die willkürliche Muskulatur zu lähmen. *Bovet* und Mitarbeiter haben die Verbindung I unter dem Namen „Tachycuraryl" als Muskelrelaxans in die Therapie eingeführt. Die Verbindung II, die bereits



I: R = C_2H_5 II: R = CH_3

1911 von *Hunt* und *Taveau*[3] beschrieben worden war, wurde von verschiedenen pharmazeutischen Fabriken in den Handel gebracht, so unter

[1] *D. Bovet, F. Bovet-Nitti, S. Guarino, V, G. Longo* und *M. Marotta*, Rend. Istit. Sup. di Sanita **12**, 106 (1949).

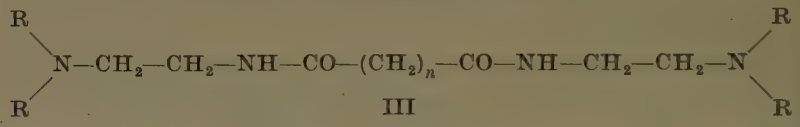
[2] *K. H. Ginzel, H. Klupp* und *G. Werner*, Arch. internat. Pharmacodyn. **87**, 79 (1951).

[3] *R. Hunt* und *R. Taveau*, Publ. Health and Marine Hosp. Service, Washington, Bull. **1911**, 73.

dem Namen „Lysthenon" von der Österreichische Stickstoffwerke AG., Linz.

In einer früheren Mitteilung[4] hatten wir die Estergruppe im Acetylcholin durch die Säureamidgruppe ersetzt und dabei die allgemeine Blickrichtung verfolgt, ob die pharmakologische Wirkung verschiedener Ester an das Vorhandensein der Estergruppe gebunden sei und welche Veränderungen sich im pharmakologischen Wirkungsbild ergeben, wenn diese Estergruppe durch die chemisch nahe verwandte Säureamidgruppe ersetzt wird.

Mit der gleichen Zielsetzung stellen wir in der vorliegenden Arbeit eine Reihe von N,N'-Bis-(dialkylaminoäthyl)-amide aliphatischer Dicarbonsäuren (III) her, um ihre quartären Salze mit den Verbindungen I und II pharmakologisch vergleichen zu können.



III

Während diese Arbeiten im Gange waren, erschien eine Veröffentlichung von *Phillips*[5], in welcher die von uns bereits hergestellten Derivate der Oxalsäure, Bernsteinsäure und Adipinsäure beschrieben wurden. Wir wollen auf diese Derivate daher nicht mehr eingehen und nur in Tabellenform unsere durchwegs besseren Ausbeuten und manchmal etwas differierenden Schmelzpunkte den Angaben des früheren Autors gegenüberstellen.

Phillips gab an, daß die von ihm hergestellten Säureamide im Tierversuch in mäßigen Dosen unwirksam waren, in hohen Dosen schwache Curarewirkung zeigten. Dagegen haben nach seiner Angabe einige Verbindungen die Fähigkeit, die Wirkungsdauer der Bernsteinsäure-bis-cholin-ester zu verlängern.

Im folgenden soll nur die Herstellung der von *Phillips* nicht beschriebenen Verbindungen angeführt werden.

Von den zur Darstellung von Säureamiden dienenden präparativen Methoden wurde für den vorliegenden Zweck die Erhitzung von Dicarbonsäureestern mit N,N-Diäthyl-äthylendiamin, im Falle des Bernsteinsäureesters auch mit N,N-Dimethyl-äthylendiamin in alkoholischer Lösung auf 140 bis 160° gewählt. Es erwies sich als günstig, die Base in einem Überschuß von 100% anzuwenden. Als Dicarbonsäureester wurden die Dimethylester der Bernsteinsäure, Korksäure und Sebacinsäure verwendet.

---

[4] *O. Hromatka, O. Kraupp* und *C. Skopalik*, Mh. Chem. **84**, 349 (1953).
[5] *A. P. Phillips*, Science **112**, 536 (1950); J. Amer. Chem. Soc. **73**, 5822 (1951).

Die entstandenen Säureamide wurden als kristallisierte Basen, Dipikrate und Dihydrochloride analysiert.

Das N,N'-Bis-(β-diäthylaminoäthyl)-sebacamid ist in der amerikanischen Patentliteratur kurz erwähnt[6].

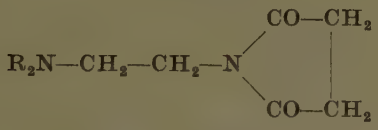
Eine Besonderheit zeigte die Umsetzung von Bernsteinsäuredimethylester mit N,N-Diäthyläthylendiamin und N,N-Dimethyläthylendiamin, welche unter den von uns gewählten Bedingungen zum β-Dimethylaminoäthyl- bzw. β-Diäthylaminoäthyl-succinimid führte, Verbindungen, die *Sadao Ohki*[7] als auf anderem Wege erhaltene Zwischenprodukte ohne Angabe physikalischer Daten erwähnt hatte.

Tabelle 1.

$(C_2H_5)_2N\text{-}CH_2\text{-}CH_2\text{-}NH\text{-}CO\text{-}(CH_2)_n\text{-}CO\text{-}NH\text{-}CH_2\text{-}CH_2\text{-}N(C_2H_5)_2$

n	Base		Pikrat	Hydrochlorid
	Ausb. % d. Th.	Schmp.	Schmp.	Schmp.
6	77,5	78°	167°	129°
8	80,0	81°	116°	—

Tabelle 2.



R	Base		Pikrat	Hydrochlorid
	Ausb. % d. Th.	Sdp.	Schmp.	Schmp.
CH_3	78,0	100-110° 0,001 Torr	—	—
C_2H_5	89,5	149—150° 11 Torr	156°	210°

Die in den Tabellen 1 und 2 angeführten Basen wurden mit Methyljodid und Äthyljodid in die quartären Alkyljodide verwandelt. Manche von ihnen sind sehr hygroskopisch und schwierig umzukristallisieren.

Die Tabellen 3 und 4 geben einen Überblick über die hergestellten quartären Salze, die erhaltenen Ausbeuten und die Schmp. Die in Klammer gesetzten Zahlen geben die von *Phillips* gefundenen Werte an.

Über die pharmakologischen Eigenschaften dieser Verbindungen wird an anderer Stelle berichtet werden.

[6] *L. C. Behr* und *R. S. Schreiber*, U. S. P. 2,438.200 (1948). [Chem. Abstr. 42, 7327a (1948).]

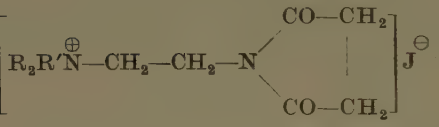
[7] *Sadao Ohki*, J. Pharm. Soc. Japan 70, 92 (1950). [Chem Abstr. 44, 5867e (1950).]

Tabelle 3.

$$\left[(C_2H_5)_2R \cdot \overset{\oplus}{N}—CH_2—CH_2—NH—CO—(CH_2)_n—CO—NH—CH_2—CH_2—\overset{\oplus}{N} \cdot R(C_2H_5)_2\right] 2\,\overset{\ominus}{J}$$

n	R = CH_3		R = C_2H_5	
	Ausb. % d. Th.	Schmp.	Ausb. % d. Th.	Schmp.
0	93,7 (90)	268—70° (268—9°)	85,3 (42)	279° Zers. (270—1°)
4	90,9 (75)	139—40° (134—5°)	96,3 (80)	193° (181—2°)
6	96,3	134,5°	62,5	183—3°,5°
8	—	—	88,4	169°

Tabelle 4.



R	R′	Ausb. % d. Th.	Schmp.
CH_3	CH_3	63,4	314—5° (Zers.)
C_2H_5	CH_3	71,5	170,5°
C_2H_5	C_2H_5	73,4	166°

Experimenteller Teil.

N,N′-Bis-(β-diäthylaminoäthyl)-suberamid.

10,1 g (0,05 Mole) Korksäuredimethylester, 23,2 g (0,2 Mole) N,N-Diäthyläthylendiamin und 15 ml absol. Alkohol wurden im Rohr 48 Stdn. auf 140 bis 150° erhitzt und das Reaktionsprodukt im Hochvak. fraktioniert destilliert. Ausb. 77,5% d. Th. Aus absol. Alkohol farblose Nadeln vom Schmp. 78° *(Kofler)*. 1 g Sbst. in 20 bis 25 ml siedendem Äther löslich.

Zur Analyse bei Raumtemp. und 0,1 Torr über P_2O_5 getrocknet.

$C_{20}H_{42}O_2N_4$. Ber. C 64,82, H 11,42, N 15,12.
Gef. C 64,88, 65,01, H 11,46, 11,30, N 14,90, 15,15.

Hydrochlorid: 0,46 g Base in 5 ml Essigester mit HCl-Gas. Öl kristallisiert im Eisschrank, Ausb. 0,47 g (85% d. Th.). 0,2 g aus Mischung von 20 ml Essigester und 7 ml Chloroform umkristallisiert. Schmp. 129° *(Kofler)*.

Zur Analyse bei 65° und 0,1 Torr über P_2O_5 getrocknet.

$C_{20}H_{42}O_2N_4 \cdot 2\,HCl$. Ber. Cl 15,99. Gef. Cl 15,94, 16,02.

Pikrat: Aus heißem absol. Alkohol anfangs ölig, im Eisschrank kristallisierend. Nach Umkristallisieren aus Alkohol, Methanol und Aceton Schmp. 167° *(Kofler)*.

Zur Analyse bei 89° und 0,1 Torr getrocknet.

$C_{20}H_{42}O_2N_4 \cdot 2\,C_6H_3O_7N_3$. Ber. C 46,37, H 5,84.
Gef. C 46,13, 46,04, H 5,75, 5,86.

N,N′-Bis-(β-diäthylaminoäthyl)-sebacamid.

5,2 g (0,023 Mole) Sabacinsäuredimethylester, 13,0 g (0,112 Mole). N,N-Diäthyl-äthylendiamin in 10 ml absol. Alkohol wie oben erhitzt. Danach dem Abdestillieren der Nebenprodukte zurückbleibende Rohprodukt

wurde aus einer Mischung von 100 ml Äther und 10 ml Aceton umkristallisiert. 7,2 g (80% d. Th.) farblose Nadeln vom Schmp. 81° *(Kofler)*.

Zur Analyse bei Raumtemp. und 0,1 Torr über P_2O_5 getrocknet.

$C_{22}H_{46}O_2N_4$. Ber. C 66,27, H 11,63, N 14,00.
Gef. C 66,43, 66,48, H 11,48, 11,61, N 14,24.

Pikrat: In alkohol. Lösung hergestellt und aus 7facher Menge siedendem Alkohol umkristalisiert. Schmp. 116° *(Kofler)*.

Zur Analyse bei 58° und 0,1 Torr getrocknet.

$C_{22}H_{46}O_2N_4 \cdot 2\,C_6H_3O_7N_3$. Ber. C 47,66, H 6,12, N 16,35.
Gef. C 47,90, 47,95, H 5,74, 5,90, N 16,48, 16,48.

N-(β-Dimethylaminoäthyl)-succinimid.

1,76 g Bernsteinsäuredimethylester, 1,8 g N,N-Dimethyläthylendiamin und 10 ml Alkohol im Rohr auf 140° erhitzt und das Reaktionsprodukt im Kugelrohr fraktioniert, wobei das gesuchte Imid bei 0,001 Torr und einer Luftbadtemp. von 100 bis 110° destillierte. Hellgelbes Öl, Ausb. 1,6 g (78 1% d. Th.).

N-(β-Diäthylaminoäthyl)-succinimid.

7,3 g (0,05 Mole) Bernsteinsäuredimethylester, 23 2 g (0,2 Mole) N,N-Diäthyl-äthylendiamin und 15 ml absol. Alkohol wie oben erhitzt und das Reaktionsprodukt fraktioniert, wobei das gesuchte Imid bei 149 bis 150° und 12 Torr destillierte. Hellgelbes Öl, Ausb. 8,86 g (89,5% d. Th.).

Hydrochlorid: Mit absol. alkohol. Salzsäure farblose Kristalle, die nach dem Umkristallisieren aus absol. Alkohol bei 210° schmolzen *(Kofler)*.

Zur Analyse bei 80° und 12 Torr getrocknet.

$C_{10}H_{18}O_2N_2 \cdot HCl$. Ber. C 51,16, H 8,16, N 11,93.
Gef. C 51,34, 51,29, H 8,05, 8,16, N 11,79, 11,81.
Ber. Cl 15,11.
Gef. Cl 15,06, 15,17.

Pikrat: Aus absol. Alkohol gefällt und umkristallisiert, gelbe Nadeln, Schmp. 156° *(Kofler)*.

Zur Analyse bei 80° und 12 Torr getrocknet.

$C_{10}H_{18}O_2N_2 \cdot C_6H_3O_7N_3$. Ber. N 16,38. Gef. N 15,84.

Bis-jodmethylat des N,N'-Bis-(β-diäthylaminoäthyl)-suberamids.

1,23 g N,N'-Bis-(β-diäthylaminoäthyl)-suberamid in 10 ml absol. Alkohol mit 2 ml Jodmethyl 1 Std. unter Feuchtigkeitsauschluß rückflußgekocht. Nach dem Abkühlen durch Zusatz von absol. Äther Fällung eines Öles, das im Eisschrank nach mehreren Tagen kristallisierte. Ausb. 2,1 g (96,3% d. Th.). Aus wenig Alkohol enthaltendem Aceton umkristallisiert. Schmp. 134,5° *(Kofler)*.

Zur Analyse bei 58° und 0,1 Torr getrocknet.

$C_{22}H_{48}O_2N_4J_2$. Ber. J 38,79. Gef. J 38,26.

Bis-jodäthylat des N,N'-Bis-(β-diäthylaminoäthyl)-suberamids.

In analoger Weise mit Jodäthyl hergestellt. Ausb. 62,5% d. Th. Schmp. 183 bis 183,5° *(Kofler)*.

Zur Analyse bei 58° und 0,1 Torr getrocknet.

$C_{24}H_{52}O_2N_4J_2$. Ber. J 37,20. Gef. J 37,02.

Bis-jodäthylat des N,N'-Bis-(β-diäthylaminoäthyl)-sebacamids.

In analoger Weise hergestellt. Das mit Äther gefällte Öl kristallisierte im Eisschrank nach öfterem Abgießen des Lösungsmittels und Überschichten mit Äther. Ausb. 88,4% d. Th. Zur Reinigung 0,75 g getrocknete und gepulverte Substanz mit Mischung von 20 ml Äther und 10 ml Aceton, anschließend mit 20 ml Aceton ausgekocht. Rückstand in Mischung von 4 ml Chloroform und 6ml Aceton gelöst und mit 5 ml Äther gefällt. Farblose Kristalle, Schmp. 169° *(Kofler)*.

Zur Analyse bei 58° und 0,1 Torr getrocknet.

$C_{26}H_{56}O_2N_4J_2$. Ber. J 35,72. Gef. J 35,70.

Jodmethylat des N-(β-Dimethylaminoäthyl)-succinimids.

1,3 g N-(β-Dimethylaminoäthyl)-succinimid, 2 ml Jodmethyl und 50 ml Methanol 30 Min. rückflußkochen. Beim Abkühlen 1,51 g (63,4% d. Th.) Kristalle, die in siedendem Wasser gelöst und durch Zusatz von absol. Alkohol umkristallisiert werden. Farblose Rhomboeder, Zersp. 314 bis 315°.

Zur Analyse bei 58° und 11 Torr getrocknet.

$C_9H_{17}O_2N_2J$. Ber. C 34,62, H 5,49, J 40,65.
Gef. C 34,69, H 5,43, J 40,44.

Jodmethylat des N-(β-Diäthylaminoäthyl)-succinimids.

In analoger Weise hergestellt. Ausb. 71,7% d. Th. Umkristallisieren aus absol. Alkohol; Schmp. 170,5° *(Kofler)*.

Zur Analyse bei 80° und 0,2 Torr getrocknet.

$C_{11}H_{21}O_2N_2J$. Ber. J 37,31. Gef. J. 36,76.

Jodäthylat des N-(β-Diäthylaminoäthyl)-succinimids.

In analoger Weise hergestellt, doch Salz durch Zusatz von Äther ölig gefällt. Nach Abdekantieren der Lösung öliger Rückstand mit Petroläther erhitzt und absol. Alkohol bis zur Lösung zugefügt. Ausb. 73,4% d. Th. Nach Umkristallisieren aus Äther-Alkohol farblose Plättchen vom Schmp. 166° *(Kofler)*.

Zur Analyse bei 80° und 0,2 Torr getrocknet.

$C_{12}H_{23}O_2N_2J$. Ber. J 35,83. Gef. J. 35,96.

Die Mikroanalysen wurden von Herrn Dr. *H. Wagner* im Mikroanalytischen Laboratorium des I. Chemischen Universitätslaboratoriums ausgeführt.

Kationen-katalysierte Reaktionen von Carbonsäureamiden.

Von

Dieter Klamann.

Aus dem Institut für organisch-chemische Technologie der Technischen Hochschule Wien.

(Eingelangt am 25. Juni 1953. Vorgelegt in der Sitzung am 8. Oktober 1953.)

Bei der Einwirkung von Salzen primärer und sekundärer Basen auf Amide aliphatischer und aromatischer Mono- und Dicarbonsäuren in Wasserabwesenheit tritt Umamidierung ein, während die Salze tertiärer Basen bei Säureaniliden geringfügige Umlagerung zu den betreffenden Aminophenylketonen bewirken können. Bei Wasseranwesenheit erfolgt in allen Fällen Verseifung.

Der Reaktionsverlauf ist ähnlich wie bei Sulfamiden durch Anlagerung eines Kations und anschließende Acyl-Kationabspaltung zu erklären; Wasser lagert sich vor der Zerfallsreaktion an und führt so zu einem reinen Verseifungsmechanismus.

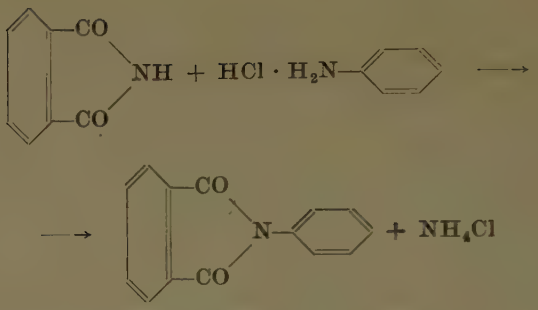
Besonderes Interesse verdient eine beobachtete Alkylabspaltung bei Einwirkung von Aminsalzen auf N-Alkylanilide.

Im Anschluß an Untersuchungen über die Reaktionsweise von Salzen organischer Basen mit Carbon- und Sulfosäureestern[1] und mit Sulfamiden[2] wurden die Umsetzungen von Carbonsäureamiden mit diesen Salzen studiert, da auch hierbei Umamidierungen, Umlagerungen und bei Wasseranwesenheit Zerlegung in die Komponenten zu erwarten waren.

Nachdem festgestellt werden konnte, daß die von *O. Wallach*[3] beobachtete Amidinbildung aus Säureamid und Aminsalz unter den eingehaltenen Reaktions- und Aufarbeitungsbedingungen nur sehr gering ist, wurden verschiedene Amide aliphatischer und aromatischer Mono- und Dicarbonsäuren unter den üblichen Bedingungen[1, 2] bei Temperaturen oberhalb der Schmelzpunkte der Gemische umgesetzt.

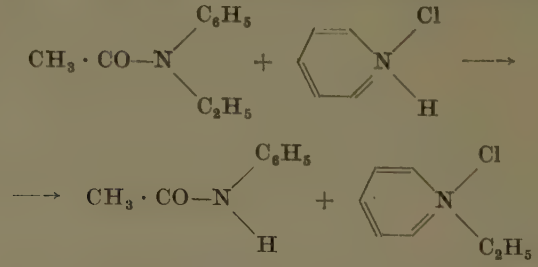
---

[1] *D. Klamann*, Mh. Chem. **83**, 1398 (1952); Ann. Chem. **583**, Heft 1 (1953).
[2] *D. Klamann* und *G. Hofbauer*, Ann. Chem. **581**, 182 (1953).
[3] Ber. dtsch. chem. Ges. **15**, 208 (1882).



Benzamid, Phthalimid und N-Äthylacetanilid reagierten mit Anilinhydrochlorid unter Bildung der entsprechenden Anilide in ausgezeichneter Ausbeute. Durch Diäthylaminchlorhydrat dagegen konnte N-Äthylacetanilid nur zu einem sehr geringen Maße in das aliphatische Säureamid übergeführt werden, wodurch wiederum die krassen Unterschiede in der Wirksamkeit der Aminsalze in Erscheinung traten[4]. Interessanterweise bildeten sich bei diesem Versuch jedoch beträchtliche Mengen Acetanilid, so daß offenbar Abspaltung des Äthylrestes vom Säureamid-Stickstoff eingetreten ist, eine Erscheinung, die kürzlich auch bei eigenen Umsetzungen von Carbonsäure*estern* mit Aminsalzen beobachtet worden ist und auf eine ähnliche Reaktion zurückgeführt wurde[1].

In Anbetracht dieser Alkylabspaltung wurde eine entsprechende Umsetzung des N-Äthylacetanilids mit dem kationisch stark wirksamen Pyridinhydrochlorid[4] durchgeführt. Tatsächlich konnte neben geringen Mengen der möglichen Amino-acetophenone, die nach dem gleichen Mechanismus wie die Aminophenylsulfone aus den Sulfaniliden[2] entstanden sind und deshalb nicht näher untersucht wurden, praktisch reines Acetanilid in guter Ausbeute isoliert werden, während das als Salz eingesetzte Pyridin in das N-Äthylpyridiniumsalz übergeführt wurde.



Untersuchungen über den Mechanismus und die allgemeine Gültigkeit dieser interessanten Spaltreaktion durch Aminsalze sind derzeit im Gange[5].

[4] *D. Klamann*, Mh. Chem. **84**, 814 (1953).
[5] Diplomarbeit *E. Schaffer*, Technische Hochschule Wien (1953).

Wir hoffen, durch diese Arbeiten einerseits ein präparativ günstiges Verfahren zur Abspaltung von Alkylresten vom Stickstoff und andererseits eine einfache Analysenmethode zur Bestimmung solcher Alkylreste zu ermöglichen.

Bei Anwesenheit von Wasser bewirkten alle Aminsalze Zerlegung der Säureamide in ihre Komponenten; wie bei den Sulfamiden[2, 6] erwies sich auch hier das Anilid wieder als besonders stabil. Bezüglich ihrer Verseifbarkeit ähneln die Amide den Carbonsäurephenolestern[1]. Auch bei der Verseifung der Säureamide trat mit Pyridinhydrochlorid als spaltendem Agens geringe Alkylabspaltung auf.

Über eine neue Arbeitsweise zur völligen Entwässerung von Pyridin wird im experimentellen Teil berichtet.

Diskussion.

Die *Reaktionsweise* der Carbonsäureamide mit Aminsalzen entspricht vollkommen derjenigen der Sulfamide[2] und auch die kürzlich ermittelten Gesetzmäßigkeiten der *Haftfestigkeit* der SO_2-N-Bindung dieser Verbindungen[2, 4] dürften sich mit größter Wahrscheinlichkeit auf die Bindungsfestigkeit zwischen Carbonylgruppe und Stickstoff der Säureamide übertragen lassen.

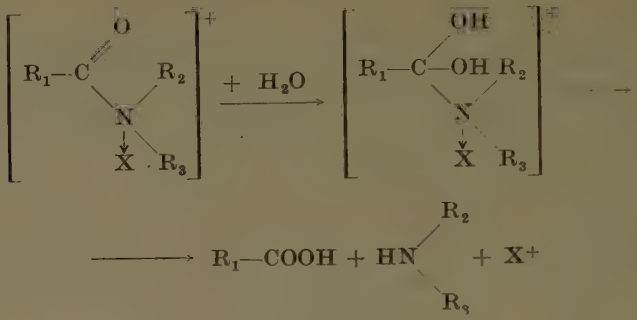
Als *Reaktionsmechanismus* der Umamidierung, Umlagerung und Verseifung von Carbonsäureamiden durch Salze organischer Basen ist der gleiche wie der für Sulfamide und Ester aufgestellte anzunehmen[1, 2]. Die beiden erstgenannten Reaktionen sind somit in dem von uns dargelegten Sinne als „Spaltungen" aufzufassen[6] und erhärten das für die *Fries*sche Verschiebung angenommene Schema[1]. Ein Mechanismus mit einer primären Einwirkung etwaig durch thermische Dissoziation aus den Salzen gebildeter freier Amine kann auf Grund der früheren Untersuchungen eindeutig ausgeschlossen werden[1, 2]. Als Primärreaktion kommt nur eine Kationenanlagerung in Betracht. Auf Grund der beobachteten Alkylabspaltung bei Säureaniliden ist eine Anlagerung des Kations an den Amidstickstoff wahrscheinlicher als eine solche an den Carbonylsauerstoff[1].

Die bei der Einwirkung von Halogenwasserstoffsäuren auf wasserfreies Acetamid beobachtete Bildung von Diacetamid und Ammoniumhalogenid[7] deutet im Verein mit den hier berichteten Ergebnissen darauf hin, daß bei Carbonsäureamiden eine „Spaltung" unter Loslösung eines Acylkations — zum Unterschied von den Sulfamiden — nur bei Wasserabwesenheit eintritt. Bei Wasseranwesenheit wird vor der Ablösung des Acylrestes offenbar ebenso wie bei den Carbonsäurephenylestern[1] ein

[6] *D. Klamann* und *G. Hofbauer*, Mh. Chem. 84, 62 (1953).

[7] *J. L. E. Erickson*, Ber. dtsch. chem. Ges. 59, 2665 (1926). — *H. O. Nicholas* und *J. L. E. Erickson*, J. Amer. Chem. Soc. 48, 2174 (1926).

Molekül Wasser angelagert, wodurch es zu einer reinen „Verseifung" kommt.



Experimenteller Teil.[8]

Umamidierung mit Salzen primärer und sekundärer Basen.

Acetanilid: 8,15 g N-Äthylacetanilid (0,05 Mol; Schmp. 54°) und 13 g Anilin.HCl (0,1 Mol) wurden unter Feuchtigkeitsausschluß 5 Stdn. auf 200 bis 210° erhitzt, erkalten gelassen und mit Wasser und HCl versetzt. Nach 12stündigem Stehen wurden die ausgeschiedenen Kristalle abfiltriert, gewaschen und getrocknet: 4,52 g Acetanilid (67% d. Th.; Schmp. 114°, aus heißem Wasser).

Das Filtrat wurde alkalisch wasserdampfdestilliert, das Destillat mit NaOH versetzt und ausgeäthert, der Äther gewaschen, mit Na_2SO_4 getrocknet und abgedampft. Der Rückstand (9,1 g; n_D^{20}: 1,5675) wurde mit p-Toluolsulfochlorid und Pyridin behandelt, das überschüssige Sulfochlorid durch allmähliche Zugabe von Wasser verseift, schließlich mit HCl angesäuert und die abgeschiedenen Sulfanilide in Äther gelöst. Nach erschöpfendem Ausschütteln mit NaOH nach *D. Klamann* und Mitarbeiter[9] konnten aus dem Äther 12,4 g N-Äthyl-p-toluolsulfanilid (90,2% d. Th.; Schmp. 87 bis 88°) und aus der NaOH durch Ansäuern 9,4 g p-Toluolsulfanilid (38% d. Einsatzes; Schmp. 103°) erhalten werden.

Der Rückstand der Wasserdampfdestillation schied bei 8stündigem Stehen weitere 0,8 g Acetanilid (Schmp. 114°) aus, sodaß die Gesamtausbeute 78,8% d. Th. betrug.

N,N'-Diphenyl-acetamidin: 6,75 g Acetanilid und 6,75 g Anilin.HCl wurden 4 Stdn. auf 195° erhitzt, kalt mit Wasser und verd. HCl versetzt und schließlich filtriert: 5,6 g Acetanilid wurden rückgewonnen (83% d. Einsatzes). Die filtrierte Lösung wurde mit NH_3 im geringen Überschuß versetzt und schied nach 12 Stdn. Stehen 0,1 g N,N'-Diphenyl-acetamidin aus (0,95% d. Th.; Schmp. 131 bis 132°).

Benzanilid: 6,05 g Benzamid (0,05 Mol) und 13 g Anilin.HCl wurden wie oben 2 Stdn. auf 200° erhitzt und analog aufgearbeitet. Neben 0,1 g Benzoesäure (1,85% d. Th.; Schmp. 121°) wurden 8,05 g Benzanilid erhalten.

---

[8] Ausbeuteangaben beziehen sich auf eingesetzte Säureamide. Sämtliche Schmp. wurden mit dem Mikroschmelzpunktsapparat nach *Kofler* ausgeführt.

[9] *D. Klamann, G. Hofbauer* und *F. Drahowzal*, Mh. Chem. **83**, 870 (1952).

(81,7% d. Th.; Schmp. 161°). 5,3 g des als Salz eingesetzten Anilins wurden rückgewonnen (57% d. Einsatzes).

Phthalanil: 7,35 g Phthalimid (0,05 Mol) und 13 g Anilin.HCl wurden 4 Stdn. auf 210° erhitzt. Nach Zugabe von Wasser und verd. HCl, Filtrieren und Trocknen wurden 10,75 g Phthalanil isoliert (96,5% d. Th.; Schmp. 207°), die durch Erhitzen mit NaOH in Phthalanilsäure übergeführt werden konnten (Schmp. 167°).

Umsetzung von N-Äthylacetanilid mit Diäthylamin.HCl: 8,15 g N-Äthylacetanilid (0,05 Mol) und 11 g Diäthylamin.HCl (0,1 Mol) wurden 6 Stdn. auf 200 bis 210° erhitzt, wie üblich mit Wasser und wenig HCl versetzt, nach dem Lösen ammoniakalisch gemacht und ausgeäthert. Nach Abtreiben des Äthers wurden 7,0 g Substanz gewonnen, die teilweise kristallisierten. Die festen Anteile wurden abgetrennt, mit Äther gewaschen und aus heißem Wasser umkristallisiert: 0,3 g Acetanilid; Schmp. 114°; Misch-Schmp. mit reinem Acetanilid: 114°.

Die wäßr. Lösung des Reaktionsgemisches wurde mit NaOH versetzt und abermals ausgeäthert. Der Äther enthielt 1,0 g krist. Substanz, die ebenfalls 0,1 g Acetanilid (Schmp.: 113 bis 114°) enthielt.

Die vom Acetanilid weitgehend befreiten organischen Anteile wurden durch 8stündiges Kochen mit konz. HCl verseift und dann alkalisch mit Wasserdampf destilliert; die Basen wurden in verd. HCl aufgefangen und schließlich mit Hilfe von p-Toluolsulfochlorid und NaOH in die p-Toluolsulfonylderivate übergeführt. Neben N-Diäthyl- und N-Äthylphenyl-p-toluolsulfamid ließ sich eindeutig p-Toluolsulfanilid erhalten (Schmp. 103°), das durch Lösen in NaOH von den beiden anderen Sulfamiden getrennt wurde. Die Sulfonylderivate der sekundären Amine wurden durch reduktive Spaltung getrennt[9a]). Etwa 4% d. Th. an Diäthylacetamid sind demnach bei obiger Reaktion durch Umamidierung entstanden.

Zur Reinheitsprüfung des verwendeten N-Äthylacetanilids (Schmp. 54°) wurden 16,3 g mit 50 ccm konz. HCl 10 Stdn. gekocht, mit NaOH versetzt und wasserdampfdestilliert. Die isolierte Base wurde in Pyridin gelöst und mit p-Toluolsulfochlorid in die Tosylverbindung übergeführt: 27,2 g; 98,9% d. Th.; Schmp. 87 bis 88°. Durch Ausziehen der ätherischen Lösung des Sulfamids mit NaOH konnte keine Spur von Sulfanilid gewonnen werden.

Verseifung durch Salze organischer Basen.

Acetanilid: 6,75 g Acetanilid (0,05 Mol), 8,1 g Äthylamin.HCl und 1 g Wasser wurden unter Rückfluß 5 Stdn. auf 160 bis 190° erhitzt. Bei üblicher Aufarbeitung wurden 5,0 g (74% d. Einsatzes) Acetanilid wiedergewonnen und 0,94 g Anilin erhalten (n_D^{20}: 1,5862; 20,8% d. Th.).

N-Äthylacetanilid: 8,15 g N-Äthylacetanilid (0,05 Mol), 8,1 g Äthylamin.HCl und 1 g Wasser wurden 5 Stdn. auf 160 bis 190° erhitzt. 2,9 g Äthylanilin (48% d. Th; $Sdp._{12}$: 86 bis 87°; n_D^{20}: 1,5549) und 4,0 g unverändertes Äthylacetanilid (48,8% d. Einsatzes; Schmp. 53 bis 54°) wurden isoliert.

8,15 g Äthylacetanilid, 12 g Pyridin.HCl und 2 g Wasser wurden 5 Stdn. auf 170 bis 190° erhitzt. Nach üblicher Aufarbeitung des Reaktionsgemisches, Überführung der Amine in die p-Toluol-sulfonylderivate und Trennung derselben mit NaOH wurden 10,7 g N-Äthyl-p-toluolsulfanilid (77,8% d. Th.;

[9a] Über diese Methode wird demnächst berichtet.

Schmp. 87 bis 88°) und 1,3 g p-Toluolsulfanilid (10,5% d. Th.; Schmp. 103° isoliert.

Reaktion von N-Äthylacetanilid mit Pyridin.HCl.

8,15 g N-Äthylacetanilid (0,05 Mol; Schmp. 54°; Reinheitsprüfung ver gleiche oben) und 12 g Pyridin.HCl wurden 11 Stdn. unter Feuchtigkeits ausschluß auf 200° erhitzt, nach Erkalten mit Wasser und etwas verd. HC versetzt und dann ausgeäthert. Der Äther enthielt 4,9 g Acetanilid (72,6% d. Th.; Schmp. des Rohproduktes 105 bis 110°, nach Umkrist. aus Wasse 113,5°; Misch-Schmp. 113,5 bis 114°).

Die wäßr. Phase wurde alkalisch wasserdampfdestilliert und das Destillat ausgeäthert. Aus dem Äther konnten 0,15 g einer zähflüssigen Substanz isoliert werden, aus denen sich ein Semikarbazon gewinnen ließ, das jedoch ebenfalls nicht kristallisierte. Es ist anzunehmen, daß es sich um ein Gemisch von o- und p-N-Äthylamino-acetophenon handelt, das in Anbetracht der beobachteten Alkylabspaltung eventuell auch die alkylfreien Verbindungen enthält und daher nicht weiter untersucht wurde.

In dem wäßr. alkal. Destillationsrückstand konnte nach Ansäuern das gebildete N-Äthylpyridiniumsalz als Pikrat (Schmp. 90°) und Chloroplatinat nachgewiesen werden.

Entwässerung von Pyridin: Für eine große Anzahl von Reaktionen, u. a. auch für die Herstellung von Pyridin.HCl wird völlig wasserfreies Pyridin benötigt. Fußend auf der vor einiger Zeit berichteten quantitativen Reaktion von Säurechloriden mit wasserhaltigem Pyridin[10] wurde eine einfache Ent wässerungsmethode für diese Base erprobt, die zweifellos verbreitet anwend bar ist und daher an dieser Stelle kurz berichtet werden soll.

Das vollständig zu entwässernde, durch Destillation bzw. Versetzen mit KOH von größeren Wassermengen befreite Pyridin wird in einem Destillier kolben mit einem Überschuß an Benzol- oder p-Toluolsulfochlorid versetzt (bis zur Beendigung des Erwärmens beim Sulfochloridzusatz) und dann direkt aus dem Kolben das wasserfreie Pyridin abdestilliert. Es hinterbleibt neben etwas überschüssigem Sulfochlorid salz- und sulfosaures Pyridin.

Diese Arbeitsweise hat sich in zahlreichen Fällen ausgezeichnet bewährt und besitzt z. B. gegenüber der unangenehmen Filtration mit BaO versetzten Pyridins gewisse Vorteile.

[10] *D. Klamann*, Österr. Chem. Ztg. **54**, 172 (1953). — Vgl. auch *F. Drahowzal* und *D. Klamann*, Mh. Chem. **82**, 470 (1951). — *D. Klamann* und *F. Drahowzal*, Mh. Chem. **83**, 465, 468 (1952). — *D. Klamann*, Mh. Chem. **83**, 719 (1952).

Fortschritte bei der Herstellung radioaktiver Zucker.

Von

L. Sverak, O. Suschny und E. Broda.

Aus dem I. Chemischen Laboratorium der Universität Wien.

Mit 4 Abbildungen.

(Eingelangt am 23. Juni 1953. Vorgelegt in der Sitzung am 25. Juni 1953.)

Nach einer verbesserten Methodik wurden gegenüber früheren Ergebnissen[1] in größerer Ausbeute Zucker erhalten, die erheblich reiner sind und deren spezifische Aktivität 5 bis 10mal größer ist.

Einleitung.

Für gewisse Stoffwechseluntersuchungen werden am Kohlenstoff markierte Zucker von extrem hoher spezifischer Aktivität benötigt. Dazu gehören insbesondere Untersuchungen über den Stoffwechsel einzelner Kulturen tierischer Gewebe, die wir in Gemeinschaft mit Herrn Dr. *Stockinger* und seinen Kollegen ausführen[2].

Ein Verfahren zur Herstellung derartiger Zucker ist bereits beschrieben worden[2]. Dieses Verfahren ist dadurch gekennzeichnet, daß die Isolierung der Zucker und ihre Trennung von einander ohne Trägerzusatz und daher auch ohne Fällungsreaktionen erfolgt. Ein grünes Blatt wird der Photosynthese mit Radiokohlendioxyd unterworfen. Dann wird das Blatt mit Alkohol und Wasser extrahiert und die von ätherlöslichen Stoffen befreiten Extrakte werden — gegebenenfalls nach Hydrolyse — durch Chromatographie an Ionenaustauschern von ionisierten Stoffen befreit. Schließlich werden die individuellen Zucker aus den sich ergebenden Lösungen durch Papierchromatographie gewonnen. Nachstehend soll nun über die Weiterentwicklung der Methode berichtet werden, durch die so-

---

[1] *L. Sverak, H. Bilek* und *E. Broda*, Mh. Chem **83**, 1116 (1952).

[2] *O. Suschny, E. Broda, L. Sverak, H. Bilek, O. Feldstein, L. Stockinger* und *H. Madl*, Mh. Chem. **83**, 1091 (1952).

wohl die Reinheit als auch die spezifische Aktivität der Zucker verbessert wurde.

Das beschriebene Verfahren wurde in folgenden Punkten verändert: 1. *Erhöhung* der *spezifischen Aktivität* und des *Drucks* des Kohlendioxyds bei der Photosynthese, 2. Verwendung *vorgewaschener* Kunstharz-Austauscher und vorgewaschenen Chromatographie-Papiers, 3. Kontrolle der radiochemischen Reinheit durch *zweidimensionale* Papierchromatographie und 4. *Beschleunigung* der *Elution* der Zucker aus dem Papier. Diese Punkte sollen nun der Reihe nach besprochen werden.

Erhöhung der spezifischen Aktivität und des Drucks des Kohlendioxyds bei der Photosynthese.

Für die Photosynthese stand ein vom Britischen Atomenergie-Institut in Harwell geliefertes Bariumkarbonat zur Verfügung, dessen Gehalt an Radiokohlenstoff (bezogen auf Gesamtkohlenstoff) statt — wie früher — 2,2% *nunmehr 12%* betrug.

Außerdem erwies es sich als möglich, die von uns verwendeten Blätter (Solanum Hendersonii) in einer Atmosphäre von $12^1/_2\%$ (statt 10%) Kohlensäure assimilieren zu lassen, ohne daß nach der eintägigen Belichtung eine nennenswerte Menge Kohlensäure unaufgenommen blieb.

Verwendung vorgewaschener Austauscher und vorgewaschenen Papiers.

Es zeigte sich daß die von uns verwendeten Ionenaustauscher (Lewatit und Dowex) schon bei Behandlung mit kaltem destillierten Wasser lösliche Stoffe abgeben. Die absolute Menge dieser Stoffe ist zwar klein, fällt aber neben der ebenfalls geringen Menge der Zucker merklich störend ins Gewicht. Auch ist besonders bei den Lewatit- (Phenol-Formaldehyd-) Harzen Giftwirkung der gelösten Stoffe zu befürchten. Aus diesem Grunde wurden die Säulen stets vorgewaschen.

Die der Entionisierung der Zuckerlösung dienende Säule enthielt je etwa 10 Gramm Lewatit KS und M. Als Maß für die Konzentration der Verunreinigungen im Waschwasser wurde der nach *Hagedorn-Jensen* bestimmte Reduktionswert genommen. Dieser sank unter den angewendeten Bedingungen bei Waschung mit drei bis vier Litern auf den vierten Teil des Anfangswertes ab, entsprach dann etwa 0,6 Mikro-Äquivalent/Liter, und blieb weiterhin annähernd konstant (Abb. 1).

Auch die Spezialpapiere von *Schleicher-Schüll* (2043) und von *Whatman* erwiesen sich als gegen Wasser nicht völlig beständig[3]. Vorwaschen des Papiers erfolgt zweckmäßig mit durchfließendem Wasser im Chromatographierkasten. Auch durch bloßes Einhängen in einen Wasserbehälter

[3] *H. Bilek*, Dissertation, Wien, in Vorbereitung.

lassen sich brauchbare Ergebnisse erzielen. Verwendet wurden Papiere, die sechs Wochen in einem Behälter gehangen waren. Aus 60 cm² dieses Papiers wurden in der unten genannten Anordnung zur Elution von 26 cm³ Wasser nur mehr etwa 0,17 Mikroäquivalent reduzierende Substanz herausgewaschen; das ist nur mehr ein Bruchteil des Wertes, den man ohne Vorwaschung erhält.

Reinheitskontrolle durch zweidimensionale Papierchromatographie.

Bei der präparativen Trennung der Zucker durch eindimensionale Papierchromatographie wurde stets — wie zuvor — zur Kontrolle parallel mit dem aktiven Zuckergemisch inaktiver Zucker laufen gelassen, dessen Lage auf dem Kontrollstreifen dann durch Farbreaktion festgestellt wurde. Dennoch wurde die Identität und Reinheit einzelner Zucker durch zweidimensionale Chromatographie geprüft.

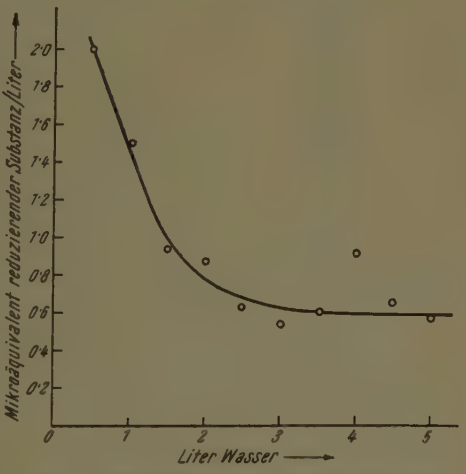


Abb. 1. Reinigungskurve des Ionenaustauschers.

Die Aktivitätskurven der Abb. 2 bis 5 wurden mit einem spaltförmigen Zählrohrfenster von 4 mm Breite erhalten. Die Lage des Zentrums der Farbreaktion ist durch einen Punkt unterhalb der Abszissenachse kenntlich gemacht.

So zeigt Abb. 2 das ursprüngliche Chromatogramm [Butanol-Eisessig-Wasser (4 : 1 : 5)] des alkoholischen Blattextraktes nach Reinigung durch den Ionenaustauscher; das Überwiegen des Rohrzuckers in diesem Extrakt fällt auf. Der dem Rohrzucker zugeschriebene Fleck wurde eluiert und ein Teil dieser Substanz unter Trägerzusatz der zweidimensionalen Chromatographie unterworfen. Abb. 3 gibt den Aktivitätsverlauf in der ersten Dimension (Butanol-Eissesig-Wasser), Abb. 4 in der zweiten Dimension (Wasser-Phenol-Blausäure).

Schließlich wurde ein weiterer Teil des Rohrzuckers mit 1 cm³ 2n H_2SO_4 unter Trägerzusatz bei 100° C 30 Min. lang hydrolysiert, die Säure durch $BaCO_3$ gebunden und das Produkt der Hydrolyse abermals mit Butanol-Eisessig-Wasser chromatographiert. Abgesehen von den erwarteten hohen Spitzen der Glukose und der Fruktose erscheint eine Nebenspitze ($R_F = 0{,}27$). Die dieser Spitze entsprechende Fläche beträgt

etwa ein Zehntel der Fläche, die den genannten Zuckern entspricht. Wir schreiben sie vorläufig einem Produkt der Einwirkung der Schwefelsäure auf die Zucker zu. Die Identifizierung dieses Produkts ist noch im Gange.

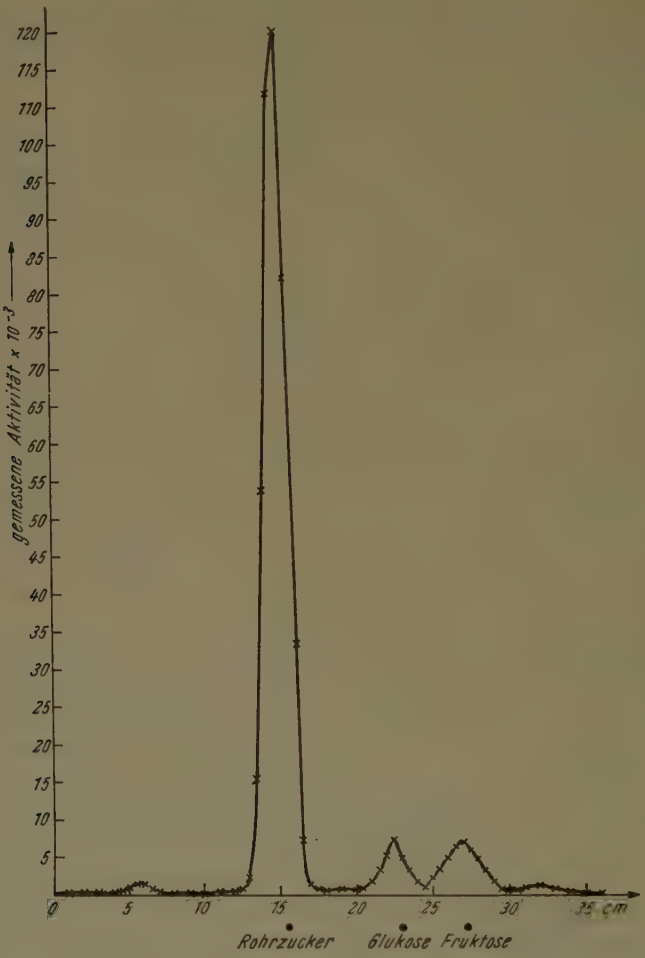


Abb. 2. Chromatogramm des gereinigten alkoholischen Extrakts.

Beschleunigung der Elution.

Wir haben die Erfahrung gemacht, daß insbesondere die verdünnten wässerigen Lösungen unserer Zucker gegen Zersetzung — möglicherweise durch Mikroorganismen — sehr empfindlich sind. Daher wurde der Zeitraum, innerhalb dessen die Gefahr einer solchen Zersetzung besteht, so weit als möglich verringert. Diesem Zweck dient auch eine Veränderung der Elutionsmethode. Statt — wie vorher — das Verfahren nach *Dent* zu

verwenden, wird nunmehr das Stück Papier zusammengerollt, in ein senkrechtes Glasröhrchen gestopft und Wasser durchtropfen gelassen. Es zeigt sich, daß in unserer Anordnung eine Wassermenge von 26 cm³ innerhalb von 2 Stdn. über 99% des Zuckers auswäscht.

Das Eluat wird sogleich unter vermindertem Druck im Kohlendioxyd-Strom zur Trockne eingedampft. Der Rückstand wird in 80%igem Alkohol aufgenommen. Die alkoholische Lösung erleidet bei Aufbewahrung keinen Aktivitätsverlust. Hingegen büßt trockener, in einem Glasschälchen an der Luft aufbewahrter Zucker bemerkenswerterweise allmählich Aktivität ein, unterliegt also einer Zersetzung unter Entstehung leicht flüchtiger Stoffe. Die Möglichkeit einer solchen Zersetzung dürfte damit zusammenhängen, daß der Rückstand eine große Oberfläche besitzt.

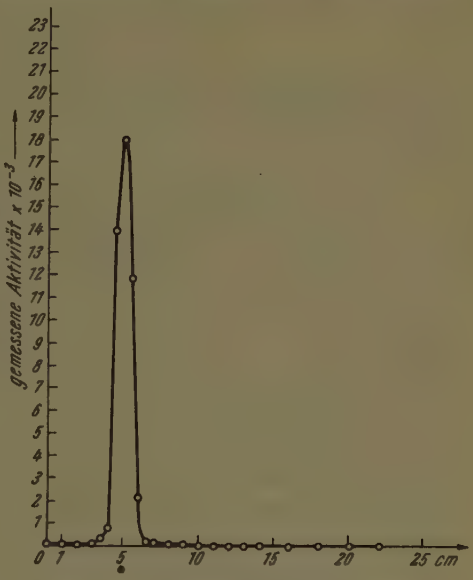


Abb. 3. Chromatogramm des Rohrzuckers. (Erste Dimension.)

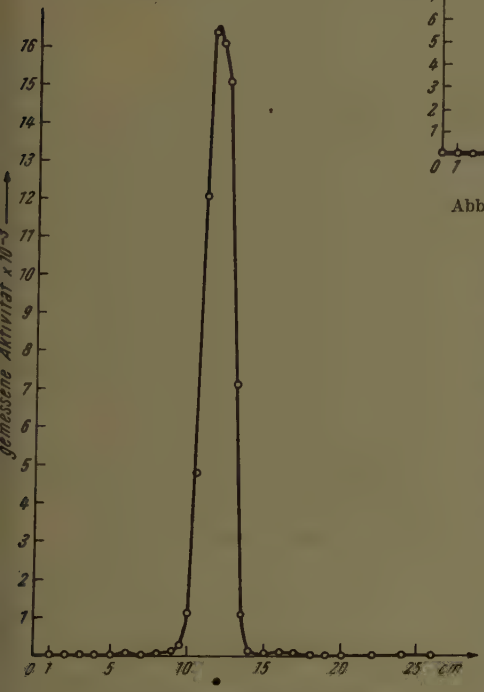


Abb. 4. Chromatogramm des Rohrzuckers. (Zweite Dimension.)

Besonders mikrobiologische Zersetzung ist zu fürchten. Sie führt nämlich nicht nur zu Verlusten an Zucker, sondern vor allem auch zur Bildung radioaktiver Eiweißkörper und Aminosäuren in der Lösung. Daher wurde die durch eindimensionale Papierchromatographie gewonnene Glukoselösung zur „Analyse" nachträglich noch durch einen Kationenaustauscher geschickt. Die Säule

wurde gründlich mit Wasser gewaschen und schließlich mit Salzsäure eluiert. Es wurde festgestellt, daß jedenfalls weniger als 0,05% des Radiokohlenstoffs durch Austauscher festgehalten wird.

Ergebnis.

Mit Hilfe der vorstehend beschriebenen Verbesserungen des Verfahrens zur Gewinnung radioaktiver Zucker konnten die in Tabelle 1 angeführten spezifischen Aktivitäten erreicht werden:

Tabelle 1. Spezifische Aktivitäten der Zucker.

Zucker	Zerfälle/Gramm und Minute	Microcurie/Milligramm
Glukose	$3{,}0 \cdot 10^{11}$	135
Fruktose	$2{,}4 \cdot 10^{11}$	110
Rohrzucker*	$2{,}7 \cdot 10^{11}$	120

Die Ausbeute an Aktivität im Gesamtzucker, bezogen auf die Aktivität des eingesetzten Kohlendioxyds, beträgt etwa 50%.

Zusammenfassend ist demgemäß festzustellen, daß nach der vorliegenden, weiterentwickelten Methode die Zucker nicht nur reiner und in größerer Ausbeute als nach dem ursprünglichen Verfahren erhalten werden, sondern daß sie auch um einen Faktor 5 bis 10 aktiver sind. Ihre Aktivität entspricht derjenigen, die inzwischen auch von *Putman* und *Hassid*[4] bei der Weiterentwicklung ihres Verfahrens erreicht wurde.

Wir danken den Österreichischen Stickstoffwerken, Linz, der *Sonnleithner*-Stiftung (Österreichische Akademie der Wissenschaften und Österreichische Gesellschaft zur Erforschung und Bekämpfung der Krebskrankheit) und schließlich der Van t'Hoff-Stiftung für die finanzielle Unterstützung unserer Arbeit. Unserem Kollegen Herrn *H. Bilek* danken wir für die freundliche Mitarbeit bei den chemischen Analysen.

* Berechnet aus den spezifischen Aktivitäten von Glukose und Fruktose nach Hydrolyse.

[4] *E. W. Putman* und *W. Z. Hassid*, J. Biol. Chem. **196**, 749 (1952).

Konstitutionsermittlung von Peptiden. VI. Lysylpeptide.

XI. Mitteilung über Peptide[1].

Von

K. Schlögl und **H. Fabitschowitz.**

Aus dem II. Chemischen Laboratorium der Universität Wien.

Mit 1 Abbildung.

(Eingelangt am 5. Juli 1953. Vorgelegt in der Sitzung am 8. Oktober 1953.)

Eine früher beschriebene Methode zur Konstitutionsermittlung von Peptiden wurde auf Lysylpeptide ausgedehnt. Dabei auftretende Schwierigkeiten, die durch den amphoteren Charakter der Lysin enthaltenden substituierten Hydantoin-3-essigsäuren III bedingt waren, konnten durch Umsetzung der Gemische aus III und den Aminosäuren mit Phenylisocyanat überwunden werden. Damit gelingt es, die substituierten Hydantoin-essigsäuren IV von den aus den Aminosäuren erhaltenen 3-Phenylhydantoinen VI abzutrennen und nach Hydrolyse der ersteren (IV) die aminoendständige und die ihr benachbarte Aminosäure zu bestimmen.

Das Verfahren bewährte sich an mehreren, bisher nicht beschriebenen Lysylpeptiden (Lys-Gly, Lys-Val, Lys-Gly-Phe und Lys-Val-Phe) und dem Protein Lysozym.

Die R_F-Werte einer größeren Anzahl von Aminosäure- und Peptidderivaten wurden ermittelt.

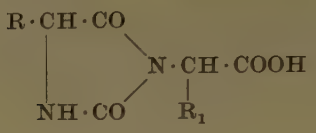
Die in früheren Mitteilungen[2, 3] beschriebene Methode zur Konstitutionsermittlung von Peptiden basiert auf der Möglichkeit, die *Aminosäure* und die ihr benachbarte als substituierte Hydantoin-3-essigsäure I abzuspalten.

---

[1] X. Mittlg.: *K. Schlögl, F. Wessely* und *E. Wawersich*, Mh. Chem. **84**, 705 (1953).

[2] *F. Wessely, K. Schlögl* und *G. Korger*, Mh. Chem. **83**, 1156 (1952). — *F. Wessely, K. Schlögl* und *E. Wawersich*, ebenda **83**, 1426, 1439 (1952); **84**, 263 (1953).

[3] *K. Schlögl, A. Siegel* und *F. Wessely*, Z. physiol. Chem. **291**, 265 (1952).



I

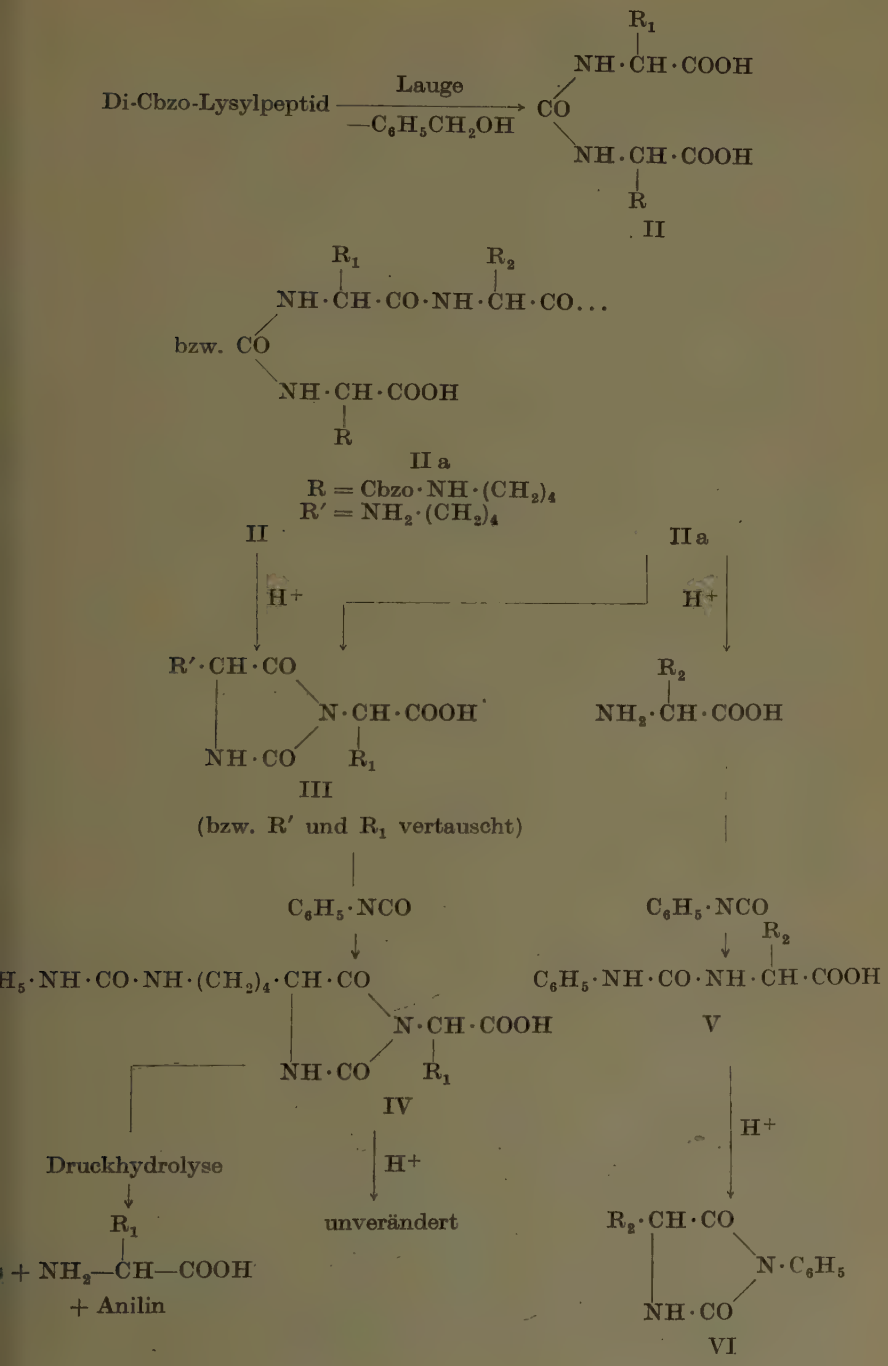
Die Abtrennung solcher Hydantoine von den restlichen Aminosäuren des Peptides bietet keinerlei Schwierigkeiten, solange es sich bei den beiden, den Hydantoinring bildenden Aminosäuren, um Monoamino-mono-[2] oder Monoamino-dicarbonsäuren[2] handelt. In allen diesen Fällen besitzt I ja Säurecharakter und kann somit aus der sauren Lösung der Aminosäuren leicht abgetrennt werden.

Schwierigkeiten waren jedoch bei Peptiden von Diamino-mono-carbonsäuren, wie etwa Lysylpeptiden, zu erwarten, da R oder R_1 dann von der Gruppe $NH_2 \cdot (CH_2)_4$ gebildet wird, die erhaltenen Hydantoine somit amphoteren Charakter besitzen und von den Aminosäuren nicht mehr abtrennbar sind.

Im Hinblick auf die Bedeutung, die endständigen Lysinresten bei manchen Peptiden und Proteinen zukommt, sowie um näheren Einblick in die Chemie der verhältnismäßig noch wenig untersuchten Lysylpeptide zu gewinnen, haben wir uns mit der Synthese und dem Abbau solcher Peptide etwas näher befaßt, worüber im folgenden berichtet werden soll.

Bei der Umlagerung von Di-Cbzo-Lysylpeptiden in die Carbonyl-bis-aminosäuren II bzw. Carbonyl-aminosäure-peptide IIa mit Lauge in der üblichen Weise[2] waren nach den bisherigen Erfahrungen keine Schwierigkeiten zu erwarten. Diese mußten — wie erwähnt — erst auftreten, wenn es galt, nach Ringschluß von II oder IIa die erhaltenen Hydantoine III mit der freien Amino- und Carboxylgruppe von den restlichen Aminosäuren zu trennen. Um diese Schwierigkeit zu umgehen, war es nötig, eine der beiden Gruppen, vorteilhaft die ε-Aminogruppe des Lysins, derart zu substituieren, daß von den gleichzeitig vorliegenden und ebenfalls an der Aminogruppe substituierten Aminosäuren abtrennbare Verbindungen entstanden.

Dazu wählten wir Phenylisocyanat als Reagens. Setzt man nämlich das Gemisch von Lysyl-hydantoinen III und Aminosäuren mit Phenyl-isocyanat um und erwärmt das rohe Reaktionsprodukt kurz mit Säure, so bleiben die substituierten Hydantoin-3-essigsäuren IV (in Hinkunft kurz „Phenylureido-hydantoine" genannt) unverändert, während die sich von den Aminosäuren ableitenden Harnstoffe V leicht zu den substituierten 3-Phenyl-hydantoinen VI ringschließen. Die sauren Verbindungen IV können der Reaktionsmischung mit Sodalösung entzogen, somit von den Hydantoinen VI abgetrennt und nach entsprechender Aufarbeitung hydrolysiert werden. Zweckmäßig erwies es sich, IV als


Di-Cbzo-Lysylpeptid
Lauge
$-C_6H_5CH_2OH$
II
IIa
$R = Cbzo \cdot NH \cdot (CH_2)_4$
$R' = NH_2 \cdot (CH_2)_4$
H+
III
(bzw. R′ und R_1 vertauscht)
$C_6H_5 \cdot NCO$
IV
V
VI
Druckhydrolyse
unverändert
+ Anilin

Säuren zu chromatographieren[3] (siehe Tabelle 1), dadurch rein zu erhalten und erst vom Papier in einer früher beschriebenen Weise[3] zu eluieren und dann zu hydrolysieren.

Das genannte Verfahren wurde an den Lysylpeptiden DL-Lys-Gly, DL-Lys-DL-Val, DL-Lys-Gly-DL-Phe und DL-Lys-DL-Val-DL-Phe[4] sowie am Lysozym, das nach Untersuchungen von *Schröder*[5] Lys-Val-Phe-Gly als aminoendständige Aminosäurefolge enthält, erprobt und lieferte in allen Fällen eindeutige Ergebnisse.

Im folgenden sollen nun die an den einzelnen Peptiden gesammelten Erfahrungen und erhaltenen Ergebnisse näher besprochen werden.

Sämtliche genannten Peptide waren bisher in der Literatur noch nicht beschrieben — vom Lys-Gly war nur das L-Lysylderivat bekannt[6] — und wurden teils nach dem Cbzo-Verfahren durch Kupplung von Di-Cbzo-Lysyl-azid mit dem Aminosäure(Peptid)ester (Methode A), besser aber durch Umsetzung des aus Di-Cbzo-Lysin und Äthylchlorkohlensäureester erhaltenen Anhydrids[7, 18] mit der Aminokomponente dargestellt (Methode B).

Bei der Methode B erwies sich Umsetzung mit dem Na-Salz der freien Aminosäure — wie sie z. B. bei der Darstellung von Leu-Phe verwendet worden war[8] — besonders im Falle des Val-Phe als wenig vorteilhaft, da laut Chromatogramm (Tabelle 1) das erhaltene Cbzo-Val-Phe mit Cbzo-Val verunreinigt war, das nicht abgetrennt werden konnte; bei der Umsetzung mit der Ester dagegen bietet eine Reinigung keine Schwierigkeiten. Als tertiäres Amin[7] bewährte sich Tri-isoamylamin; nur ist zu beachten, daß sein Chlorhydrat, das bei der Umsetzung entsteht, verhältnismäßig schwer wasserlöslich ist und die Reaktionsmischung daher öfter mit Wasser ausgeschüttelt werden muß.

Die Schmelzpunkte der einzelnen Cbzo-peptidester und auch der übrigen Peptid-derivate waren, soweit die Verbindungen in fester Form, dann aber meist nur amorph, erhalten werden konnten, durchwegs unscharf, was wohl auf die Verwendung racemischer Aminosäuren und damit auf die Bildung mehrerer Racemate zurückgeführt werden muß.

---

[4] In allen Fällen wurden racemische Aminosäuren verwendet; es fällt im folgenden daher die Bezeichnung DL- weg.

[5] *W. A. Schröder*, J. Amer. Chem. Soc. **74**, 281, 5118 (1952).

[6] *M. Brenner* und *C. H. Burckhardt*, Helv. Chim. Acta **34**, 1070 (1951). — *M. Bergmann* u. a., Z. physiol. Chem. **224**, 26 (1934).

[7] *Th. Wieland* und *H. Bernhard*, Ann. Chem. **572**, 190 (1951). — *R. A. Boissonas*, Helv. Chim. Acta **34**, 874 (1951). — *J. R. Vaughan* und *R. L. Osato*, J. Amer. Chem. Soc. **73**, 5553 (1951). — *J. R. Vaughan*, ebenda **73**, 3547 (1951).

[8] *I. Schumann* und *R. A. Boissonas*, Helv. Chim. Acta **35**, 223, 2237 (1952).

Lysyl-glycin.

Di-Cbzo-Lys-Gly-äthylester, der mit 1 Mol Lauge glatt zum Di-Cbzo-Dipeptid verseift werden konnte, erlitt bereits bei der Behandlung mit einem Alkaliüberschuß (2 bis 4 Mol) in der Kälte Umlagerung zum Harnstoff II ($R_1 = H$). Dieselbe Verbindung konnte auch beim Erwärmen mit 2 und 3 Mol wäßriger und wäßrig-äthanolischer NaOH erhalten werden. Der dabei beim intermediären Ringschluß[2] abgespaltene Benzylalkohol konnte papierchromatographisch[9] identifiziert werden.

Die ε-Cbzo-Gruppe des Lysins ist in allen Fällen gegen Lauge stabil. Dies zeigten papierchromatographische Untersuchungen einer auf 100° erhitzten Lösung von ε-Cbzo-Lysin in 3 Mol 0,5 n NaOH, der von Zeit zu Zeit Proben entnommen und chromatographiert wurden. Erst nach 24 Stdn. war nur mehr Lysin vorhanden, während saure Verseifung (HCl 1 : 1) bereits nach 5 Min. (100°) zur völligen Abspaltung des Cbzo-Restes geführt hatte.

Die überaus große Tendenz der Di-Cbzo-Lysylpeptidester, in alkalischem Medium unter Benzylalkoholabspaltung zum Harnstoff II (oder IIa) umzulagern, machte sich in noch stärkerem Maße bei den Cbzo-Tripeptidestern bemerkbar; dort trat schon bei Behandlung mit 1 Mol NaOH in Aceton neben Verseifung zum Cbzo-Tripeptid Umlagerung zu IIa ein.

S. G. Waley und *J. Watson*[10] machten kürzlich im Zuge der Darstellung von Lysylpeptiden vom Di- bis zum Pentalysin ebenfalls die Beobachtung der leichten Bildung von Harnstoffen der Formel IIa.

Das Carbonyl-(ε-Cbzo-lysin)-(glycin) II ($R_1 = H$) gab nach kurzem Erhitzen mit HCl am Chromatogramm neben etwas Gly und Lys eine mit Ninhydrin nachweisbare Substanz, die nach Eluieren und Druckhydrolyse wieder Gly und Lys lieferte und das freie Hydantoin III ($R_1 = H$) darstellt. Umsetzung dieser Verbindung mit Phenylisocyanat führte zur 5-(δ-Phenylureido-n-butyl)-hydantoin-3-essigsäure IV ($R_1 = H$), die durch Schmelzpunkt, Analyse und R_F-Wert (Tabelle 1) charakterisiert wurde. Bei der Druckhydrolyse mit HCl gab sie wieder Gly und Lys.

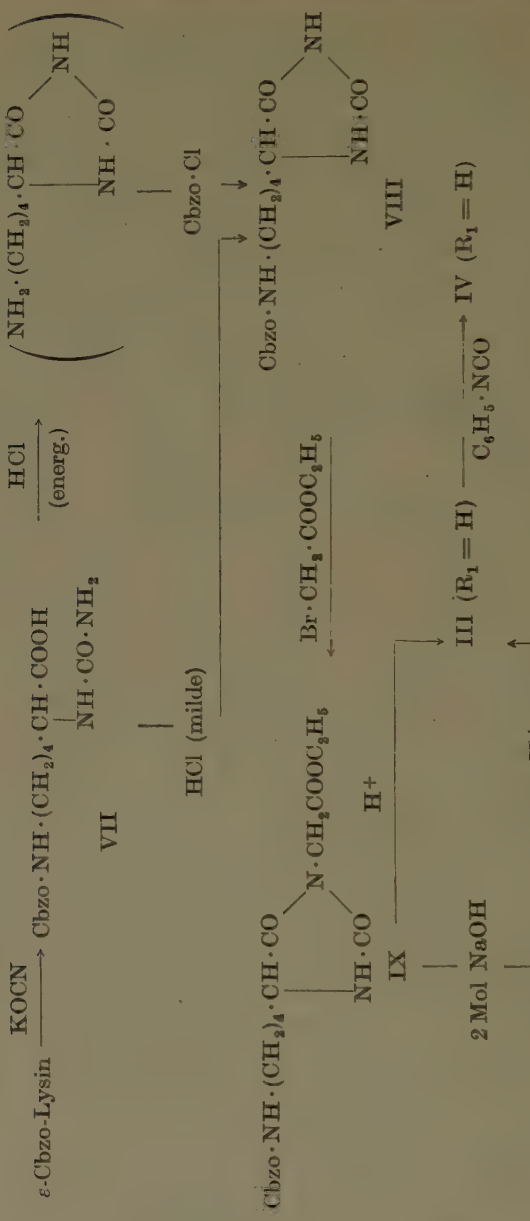
Zum Strukturbeweis der genannten Hydantoine, die sich vom Lys-Gly ableiten — theoretisch wären ja auch noch die anderen möglichen Formen mit vertauschten Resten in Betracht zu ziehen —, führten wir die Synthese dieser Verbindungen auf folgendem eindeutigen Wege durch:

Der Cu-Komplex des Lysins wurde mit Cbzo-Chlorid zum ε-Cbzo-Lys umgesetzt, eine Darstellung, die der bisher üblichen durch Zersetzung von ε-Cbzo-Lysin-N-carbonsäure-anhydrid mit HCl[11] überlegen ist. ε-Cbzo-

[9] *A. Siegel* und *K. Schlögl*, Mikrochem. **40**, 383 (1953).

[10] J. Chem. Soc. London **1953**, 475.

[11] *M. Bergmann, L. Zervas* und *W. F. Ross*, J. Biol. Chem. **111**, 245 (1935). — *J. P. Greenstein*, J. Org. Chem. **2**, 480 (1937).



Lys konnte dann mit KOCN in die Hydantoinsäure VII übergeführt werden und diese ließ sich bei vorsichtiger HCl-Behandlung teils direkt in das Hydantoin VIII umwandeln, teils wurde dieses nach energischer Säurebehandlung von VII durch nachträgliche Carbobenzoxylierung

erhalten. Umsetzung des Na-Salzes von VIII mit Bromessigsäure-äthylester führte schließlich zum 5-[δ-(Cbzo-Amino)-n-butyl]-hydantoin-3-essigsäure-äthylester IX, der nach Aufspaltung mit 2 Mol Alkali das gewünschte Cbzo-Lys-CO-Gly II ($R_1 = H$) lieferte, das sich im Chromatogramm mit der aus dem Cbzo-Dipeptidester erhaltenen Verbindung als identisch erwies, während die Schmelzpunkte differierten. Es wiesen aber auch die aus verschiedenen Ansätzen durch Laugebehandlung aus dem Cbzo-Lys-Gly-ester erhaltenen Harnstoffe II ($R_1 = H$) untereinander deutliche Schmelzpunktsdifferenzen auf, während sie papierchromatographisch identisch waren. Diese Differenzen können eventuell durch partiellen Ringschluß der Harnstoffe zu den Hydantoinpeptiden erklärt werden[2, 12].

Die Phenylureido-hydantoine IV ($R_1 = H$) aber, die sowohl aus sauer verseiftem IX, als auch aus dem säurebehandelten synthetischen Harnstoff II ($R_1 = H$) gewonnen worden waren, erwiesen sich mit der aus dem Cbzo-Peptidester erhaltenen Verbindung nach Schmp., Mischschmp. und R_F-Wert als identisch.

Lysyl-glycyl-phenylalanin.

Der Di-Cbzo-Lys-Gly-Phe-ester, der nach Methode A aus Cbzo-Lysyl-azid und Gly-Phe-äthylester erhalten wurde, ließ sich nicht mehr eindeutig — auch nicht mit 1 Mol Lauge — zum Di-Cbzo-Tripeptid verseifen. Dem Verseifungsprodukt, das laut Chromatogramm 2 Verbindungen enthielt, konnte jedoch mit verd. Sodalösung das stärker saure Carbonyl-aminosäure-peptid Cbzo-Lys-CO-Gly-Phe IIa ($R_1 = H$, $R_2 =$ = Benzyl) bevorzugt entzogen und rein erhalten werden.

Direkte Umlagerung des Cbzo-Tripeptidesters mit 2 Mol Lauge in der Wärme gab nur mehr den Harnstoff, der nach Behandlung mit Säure im Chromatogramm viel Phe und Hydantoin III ($R_1 = H$) neben wenig Lys und Gly zeigte. Umsetzung dieses Gemisches mit Phenylisocyanat, Erhitzen des Reaktionsproduktes mit Säure und Ausschütteln der Essigesterlösung des Rückstandes mit Soda gab eine Phenylureido-hydantoin-3-essigsäure IV ($R_1 = H$), die mit der aus Cbzo-Lys-Gly-ester erhaltenen nach Schmp., Mischschmp. und Chromatogramm identisch war und bei Hydrolyse ausschließlich Gly und Lys ergab, womit die Abtrennung der beiden endständigen Aminosäuren des Tripeptides gelungen war.

Lysyl-valin und Lysyl-valyl-phenylalanin.

Als nächste Peptide wurden Lys-Val und Lys-Val-Phe gewählt, weil diese Aminosäurefolge im Lysozym auftritt[5] und wir damit Vergleichsmöglichkeiten für die Untersuchung des Lysozyms zu erhalten hofften.

[12] *K. Schlögl, F. Wessely* und *G. Korger*, Mh. Chem. **83**, 493 (1952).

Di-Cbzo-Lys-Val-ester, dargestellt nach Methode A und B (S. 940), konnte nur als Öl erhalten werden. Auch hier führte alkalische Verseifung mit 1 Mol NaOH wieder zu einem Gemisch des Cbzo-Dipeptides und des Harnstoffes II (R_1 = Isopropyl), während 5stünd. Kochen mit HCl (1 : 1) im Chromatogramm außer den zu erwartenden Aminosäuren Lys und Val noch 2 weitere Flecke lieferte, die zwischen den genannten Aminosäuren lagen (Tabelle 1). Da es nach den Hydrolysebedingungen unwahrscheinlich schien, daß es sich noch um unverändertes Peptid — zumindest bei einem der beiden Flecke — handelte, mußten wir annehmen, daß die fraglichen Flecke bereits die freien Hydantoine vorstellten. Hydantoine deshalb, weil ja mit der Bildung von 2 Isomeren (III. R_1 = Isopropyl bzw. R′ und R_1 vertauscht) gerechnet werden konnte, die sich hier infolge der verschiedenen Verteilung der polaren Gruppen in den beiden möglichen Formen schon merklich in ihren R_F-Werten unterscheiden sollten; eine solche Unterscheidung konnte bei normalen isomeren Hydantoin-3-essigsäuren ohne Aminogruppen früher nicht beobachtet werden[3] und war in diesen Fällen auch nicht zu erwarten.

Beide Flecke gaben nach Eluieren, Druckhydrolyse und erneutem Chromatographieren Lys und Val, was ebenfalls zugunsten der Annahme der beiden Hydantoine spricht.

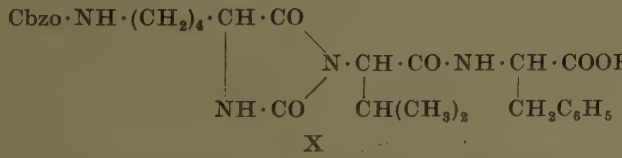
Dieselben beiden Flecke traten in viel stärkerem Maße nach normaler Umlagerung des Di-Cbzo-Lys-Val-esters mit Lauge und anschließender Säurebehandlung des Harnstoffes II (R_1 = Isopropyl) im Chromatogramm auf (Abb. 1). Wurde nun wieder in üblicher Weise mit Phenylisocyanat umgesetzt und die Phenylureido-hydantoine IV (R_1 = Isopropyl oder Vertauschung der Gruppen) normal abgetrennt, so erhielt man ein nicht kristallisierendes Öl, das diesmal im Chromatogramm nur einen Fleck gab. Es handelt sich dabei aber wahrscheinlich wieder um ein Gemisch der beiden möglichen Hydantoine (IV), die jedoch nach Aufhebung der oben erwähnten Polarität am Chromatogramm nicht mehr trennbar sind.

Um eine weitere Klärung der Verhältnisse zu erreichen, stellten wir noch das freie Dipeptid Lys-Val durch Hydrierung von Di-Cbzo-Lys-Val-benzylester dar, der nach Methode B aus Di-Cbzo-Lys und Valbenzylester gewonnen worden war. Auch der Di-Cbzo-Lys-Val-benzylester gab analog dem Äthylester nach saurer Hydrolyse (5 Stdn., HCl 1 : 1) im Chromatogramm wieder einen deutlichen Fleck zwischen Lys und Val (der untere der beiden Hydantoinflecke trat immer erst bei größerer Konzentration auf, was vielleicht auf die verschiedene Empfindlichkeit der Ninhydrinreaktion zurückgeführt werden kann); das freie, durch Hydrierung gewonnene Dipeptid lieferte dagegen nur einen Fleck, dessen R_F-Wert dem des fraglichen Hydantoinfleckes allerdings sehr ähnlich war (Tabelle 1).

Es war nun — da im Ninhydrinchromatogramm eine Unterscheidung zwischen Dipeptid und Hydantoin nicht möglich schien — auf anderem Wege zu beweisen, daß schon im Di-Cbzo-Lys-Val-ester (möglicherweise durch die Aufarbeitung) und damit dann im Dipeptid eine bzw. beide der möglichen Hydantoin-3-essigsäuren aus Val und Lys vorlagen.

Diesen Beweis lieferten wir durch Umsetzung des durch Hydrierung gewonnenen Lys-Val mit Phenylisocyanat, wobei wir die Di-Phenylisocyanatverbindung des Dipeptides und die des Hydantoins (IV, R_1 = Isopropyl) trennen konnten; erstere ließ sich rein erhalten und wies einen wesentlich höheren R_F-Wert als letztere auf (0,69 gegen 0,26; Tabelle 1), die laut Chromatogramm mit dem aus dem Di-Cbzo-dipeptidester via Cbzo-Lys-CO-Val gewonnenen Phenylureidohydantoin identisch war.

Endlich untersuchten wir noch den Di-Cbzo-Lys-Val-Phe-äthylester, der nach Methode B durch Umsetzung mit Val-Phe-ester erhalten worden war. Die zuerst genannte Verbindung, die fest gewonnen werden konnte, war, wie zu erwarten, nicht definiert zum Cbzo-Tripeptid zu verseifen, ließ sich aber leicht mit 2 Mol Alkali in das Carbonyl-aminosäure-peptid IIa (R_1 = Isopropyl, R_2 = Benzyl) umlagern. Es gab nach Erhitzen mit HCl im Chromatogramm neben viel Phe und wenig Lys und Val diesmal nur einen Hydantoinfleck, der mit dem unteren der beiden aus dem Cbzo-Dipeptid (Lys-Val) erhaltenen identisch war (Abb. 1). Dies erklärt sich zwanglos durch die Annahme, daß das Carbonyl-aminosäure-peptid Cbzo-Lys-CO-Val-Phe mit Säure primär zum Hydantoinpeptid X[12] ringschließen wird (vor allem auch wegen der verhältnismäßig großen Stabilität der Val-Phe-Bindung) und dann aus diesem Hydantoinpeptid X



X

nur mehr *ein* Hydantoin (III, R_1 = Isopropyl) abgespalten werden kann. Der Ringschluß von Cbzo-Lys-CO-Val dagegen konnte natürlich zwanglos in beiden Richtungen erfolgen, damit beide mögliche Hydantoine und somit 2 Flecke liefern. Mithin scheint auch die Struktur der den beiden Flecken zugrunde liegenden Hydantoine festgelegt (vgl. Tabelle 1).

Übliche Umsetzung des säurebehandelten Carbonyl-aminosäure-peptides mit Phenylisocyanat und Abtrennung des Phenylureidohydantoins ergab schließlich ein Produkt, das laut Chromatogramm mit dem aus dem Dipeptid Lys-Val gewonnenen identisch war und nach Eluieren mit Äthanol[3], Hydrolysieren und erneutem Chromatographieren nur mehr Lys und Val gab.

Lysozym.

Als letztes Beispiel für den modifizierten Abbau von Lysylpeptiden wählten wir das im Vergleich zu den bisher beschriebenen Peptiden wesentlich komplexer gebaute Protein Lysozym vom Molekulargewicht 14900[13]. Es ist uns klar, daß es nach dem im folgenden beschriebenen Verfahren nicht gelungen wäre, die beiden endständigen Aminosäuren zu bestimmen, wenn deren Natur nicht bekannt gewesen wäre[5] und wir somit nicht die Möglichkeit gehabt hätten, das zu erwartende Hydantoin aus synthetischen Vergleichspeptiden zu gewinnen. Wir wollten aber hier nur den Beweis erbringen, daß die Umlagerung von Cbzo-Peptiden zu den Harnstoffen auch im Falle sehr langer Peptidketten möglich ist und somit die Bestimmung der *Amino*säure und der ihr benachbarten prinzipiell nicht nur auf niedere Peptide beschränkt ist.

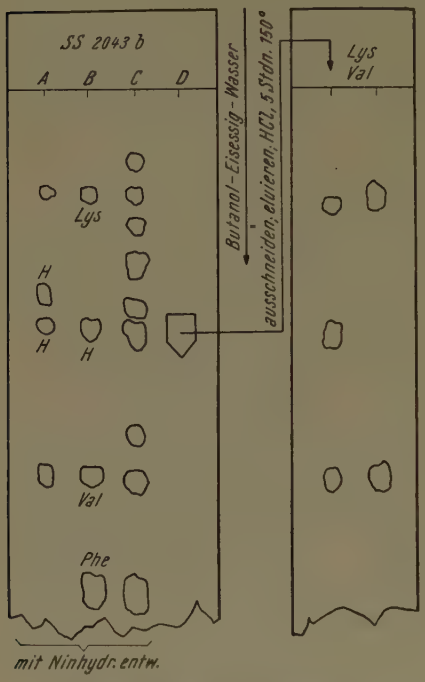


Abb. 1. Abbau von Lysozym.
A: Säurebehandeltes ε-Cbzo-Lys-CO-Val.
B: Säurebehandeltes ε-Cbzo-Lys-CO-Val-Phe.
C, D: Mit Lauge umgelagertes und mit HCl hydrolysiertes Cbzo-Lysozym. C (50 μg); D (500 μg, nicht mit Ninhydrin entwickelt).
H; „Hydantoinflecke".

Es wurde also reines kristallisiertes Lysozym bei einem pH von 8 bis 9 mit Benzylchlorkohlensäureester umgesetzt, das erhaltene Cbzo-Lysozym, das zum Unterschied vom reinen Protein in Essigsäure unlöslich war, mit 0,3 n NaOH erhitzt und hierauf sofort der Hydrolyse mit HCl unterworfen.

Aus vergleichenden Hydrolyseversuchen beim freien Lysozym war hervorgegangen, daß es — wahrscheinlich wegen der glatten Säurelöslichkeit — schon nach 2 Stdn. Kochen mit konz. HCl quantitativ hydrolysiert gewesen sein dürfte, da im eindimensionalen Durchlaufchromatogramm (Butanol-Eisessig-Wasser) bereits dieselben Flecke vorlagen, die auch nach 10 Stdn. vorhanden waren (siehe Abb. 1). Anderseits zeigte es sich, daß die fraglichen Hydantoine aus Lys und Val auch nach 5stünd.

[13] *J. C. Lewis, N. S. Snell, D. J. Hirschmann* und *H. Fraenkel-Conrat*, J. Biol. Chem. **186**, 23 (1950).

Kochen noch weitgehend unverändert vorlagen, so daß wir auf Grund dieser Befunde für das umgelagerte Cbzo-Lysozym eine Hydrolysendauer von 4 Stdn. wählten. Aus dem Chromatogramm dieses Hydrolysates, das sich im Aussehen nicht von dem eines reinen hydrolysierten Lysozyms unterschied (Abb. 1), wurde der Fleck ausgeschnitten und mit Wasser eluiert, der dem zu erwartenden Hydantoin entsprechen mußte. Wenn dieses fragliche Hydantoin auch am Chromatogramm mit Aminosäuren von ähnlichem R_F-Wert (etwa Ala oder Pro) zusammenfiel, so mußte das Eluat nach Druckhydrolyse neben diesen unverändert ge-

Tabelle 1. R_F-Werte von Aminosäure- und Peptid-derivaten. Papier: Schleicher & Schüll 2043a (rauh). Lösungsmittelgemische A, B, C (siehe Text). Absteigende Methode. Nachweis: N = Ninhydrin; U = 4-Methyl-umbelliferon.

Verbindung	Lösungsmittel			Nachweis
	A	B	C	
Di-Cbzo-Lys	0,70	0,80	—	U
ε-Cbzo-Lys	—	0,64	0,75	N
ε-Cbzo-Lys-hydantoinsäure (VII)	0,08	0,59	—	U
Cbzo-Val	0,59	0,72	—	U
Di-Cbzo-Lys-Gly	0,37	0,75	—	U
Cbzo-Val-Phe	0,70	0,79	—	U
Phenylisocyanat-Gly	0,14	0,54	—	U
Phenylisocyanat-Val	0,51	0,70	—	U
Di-Phenylisocyanat-Lys	0,68	0,76	—	U
Phenylisocyanat-Phe	0,54	0,73	—	U
Di-Phenylisocyanat-Lys-Val	0,69	0,77	—	U
ε-Cbzo-Lys-CO-Gly (II, R_1 = H)	0,00	0,33	—	U
ε-Cbzo-Lys-CO-Val (II, R_1 = Isopropyl)	0,24	0,72	—	U
ε-Cbzo-Lys-CO-Gly-Phe (IIa, R_1 = H, R_2 = Benzyl)	0,02	0,48	—	U
ε-Cbzo-Lys-CO-Val-Phe (IIa, R_1 = Isopropyl, R_2 = Benzyl)	0,58	0,77	—	U
Hydantoin aus Lys und Gly (III, R_1 = H)	—	0,28	0,26	N
Hydantoin aus Lys und Val (III, R_1 = Isopropyl)	—	0,37	0,33	N
Hydantoin aus Lys und Val (III, R und R_1 vertauscht)	—	0,30	0,28	N
Lys — Val	—	0,28	0,27	N
Phenylureido-hydantoin aus Lys und Gly (IV, R_1 = H)	0,09	0,56	—	U
Phenylureido-hydantoin aus Lys und Val (IV, R_1 = Isopropyl)	0,26	0,72	—	U

bliebenen Aminosäuren noch zusätzlich Lys und Val liefern, die infolge ihrer stark verschiedenen R_F-Werte leicht daneben nachweisbar waren.

Tatsächlich lagen nun im Chromatogramm des hydrolysierten Eluats geringe, aber deutliche Mengen Lys und Val vor, so daß damit der Beweis für die Anwendbarkeit des Verfahrens auch am Lysozym erbracht war.

Viele im Laufe dieser Arbeit auftretenden Fragen waren — wie mehrfach erwähnt — nur mit Hilfe der Papierchromatographie lösbar. In der folgenden Tabelle 1 sind die R_F-Werte der im Zuge unserer Untersuchungen erhaltenen Verbindungen angeführt. Die Substanzen, deren rationelle Nomenklatur meist umständlich ist, sind nur abgekürzt bezeichnet. Es sind in der Tabelle 1 auch die Phenylisocyanatderivate der vier in Frage kommenden Aminosäuren (Gly, Val, Lys und Phe) enthalten. Der Nachweis der beiden letzteren gelingt nur in größeren Mengen (etwa 100 bis 200 μg), was auf die große Ringschlußtendenz zu den 3-Phenylhydantoinen VI zurückzuführen sein dürfte. Beim energischen Trocknen (15 Min., 150°) der Chromatogramme aber erscheinen diese Verbindungen als braune Flecke[3], so daß ihr Nachweis auch dadurch gelingt.

Als Lösungsmittel für die Chromatographie der Säuren wurden Isoamylalkohol-konz. Ammoniak-Wasser (30 : 15 : 5; Gemisch A)[14] und n-Butanol-Äthanol-konz. Ammoniak-Wasser (4 : 4 : 1 : 1; Gemisch B)[3], für die mit Ninhydrin entwickelten Chromatogramme auch Butanol-Eisessig-Wasser (4 : 1 : 5; Gemisch C) herangezogen. Der Nachweis der sauren Verbindungen am Papier erfolgte nach der schon öfter[1, 3, 9, 14] gut bewährten Methode des Besprühens mit einer Lösung von 4-Methyl-umbelliferon als Fluoreszenzindikator, wobei unter der UV-Lampe die Substanzen als dunkle Flecke auf hellblau leuchtendem Grund erscheinen.

Experimenteller Teil.

Di-Cbzo-Lysyl-glycin-äthylester.

Di-Cbzo-Lysin-hydrazid wurde nach der Vorschrift von *Bergmann*[15] für das D-Isomere dargestellt. Aus Äthanol Nadeln. Schmp. 156 bis 158°[16].

$C_{22}H_{28}O_5N_4$. Ber. N 13,07. Gef. N 13,28.

Die Diazotierung des Hydrazids und Kupplung des Azids mit Glycin-äthylester erfolgte nach *Brenner* und *Burckhardt*[6]. Ausbeute 60% d. Th. Aus Essigester-Petroläther amorph. Schmp. 70 bis 74°.

$C_{26}H_{33}O_7N_3$. Ber. N 8,41, OC_2H_5 9,01. Gef. N 8,79, OC_2H_5 8,55.

Di-Cbzo-Lysyl-glycin.

0,3 g Di-Cbzo-Dipeptidester wurden in 3 ml Aceton gelöst, mit 0,6 ml (1 Mol) n NaOH versetzt und 4 Stdn. bei Zimmertemp. geschüttelt. Nach

[14] *K. Schlögl* und *A. Siegel*, Mikrochem. **40**, 202 (1953).

[15] *M. Bergmann, L. Zervas* und *J. P. Greenstein*, Ber. dtsch. chem. Ges. **65**, 1692 (1932).

[16] Alle Schmelzpunkte dieser Arbeit wurden im Mikroschmelzpunktsapparat nach *Kofler* bestimmt.

Abdampfen des Acetons im Vak. und Ansäuern mit n HCl fiel ein klebriger Niederschlag, der in Essigester aufgenommen wurde. Der Essigesterlösung wurde das Cbzo-Dipeptid mit Sodalösung entzogen und nach Fällen mit HCl erneut in Essigester aufgenommen. Beim Versetzen mit Petroläther fiel nach einigem Stehen im Eisschrank ein amorpher Niederschlag. Ausbeute 0,2 g (70% d. Th.). Schmp. 135 bis 141°.

$C_{24}H_{29}O_7N_3$. Ber. Äqu.-Gew. 471. Gef. Äqu.-Gew. 476 (Titr.).

Carbonyl-(ε-Cbzo-lysin)-(glycin) (II, R_1 = H).

a) Mit 3 Mol Alkali in der Kälte: Wurden 0,2 g Di-Cbzo-Lys-Gly-ester in 1,2 ml Äthanol gelöst und mit 1,2 ml n NaOH 4 Stdn. bei Zimmertemp. behandelt, so erhielten wir nach dem Abdampfen des Alkohols, Ansäuern mit n HCl und anschließender Ätherextraktion (24 Stdn.) 0,1 g (66% d. Th.) eines Glases, das nach Behandeln mit Äthanol-Äther-Petroläther fest wurde. Aus Essigester-Petroläther mehrfach umgelöst, schmolz die amorphe Substanz von 128 bis 135°. Sie war papierchromatographisch einheitlich.

$C_{17}H_{23}O_7N_3$. Ber. N 10,99. Gef. N 10,98.

b) Mit 2 Mol Alkali in der Wärme: 1,5 g Cbzo-Dipeptidester lösten wir in 6 ml Äthanol, versetzten mit 6 ml n NaOH (2 Mol) und erwärmten die Lösung 2 Stdn. am Wasserbad. Die Aufarbeitung und Reinigung erfolgte wie unter a beschrieben. Ausbeute 0,8 g (70% d. Th.). Schmp. 140 bis 150°; nach mehrmaligem Umlösen aus Essigester-Äther 148 bis 154°.

$C_{17}H_{23}O_7N_3$. Ber. C 53,54, H 6,12, Äqu.-Gew. 190,6.
Gef. C 53,50, H 5,78, Äqu.-Gew. 195.

5-(δ-Phenylureido-n-butyl)-hydantoin-3-essigsäure (IV, R_1 = H).

0,6 g des nach a oder b erhaltenen Harnstoffes II (R_1 = H) wurden mit 10 ml HCl (1 : 1) 1 Std. zum Sieden erhitzt und dann die Lösung im Vak. abgedampft. Der Rückstand lieferte im Chromatogramm neben etwas Lys und Gly das Hydantoin III (R_1 = H) (vgl. Tabelle 1). Er wurde in wenig Wasser aufgenommen, mit n NaOH auf pH 8 bis 9 gebracht und mit 0,4 g Phenylisocyanat in 2 Portionen unter Schütteln versetzt, wobei durch weitere Laugezugabe der pH aufrechterhalten wurde. Der gebildete Diphenylharnstoff wurde abzentrifugiert, die klare Lösung mit HCl angesäuert und 24 Stdn. mit Äther extrahiert. Schon aus dem Äther fielen 0,22 g (41% d. Th.) Niederschlag aus, der von 170 bis 173° schmolz. Aus Wasser. Schmp. 172 bis 175°.

$C_{16}H_{20}O_5N_4$. Ber. C 55,16, H 5,78, Äqu.-Gew. 348.
Gef. C 55,54, H 5,94, Äqu.-Gew. 348.

Die aus den kleinen Mengen Gly und Lys entstandenen Phenylisocyanatderivate waren wahrscheinlich durch das Umlösen entfernt worden.

ε-Cbzo-Lysin.

4,5 g Lysin-monohydrochlorid wurden in 50 ml Wasser gelöst, in der Hitze mit einem Überschuß von Cu-Carbonat versetzt, vom überschüssigen Cu-Carbonat abfiltriert und die klare blaue Lösung unter Eiskühlung und gutem Schütteln abwechselnd mit 8,4 g Benzylchlor-kohlensäureester (2 Mol) und Sodalösung behandelt. Der ausfallende blaue Cu-Komplex wurde abgesaugt, mit wenig eiskaltem Wasser und nach dem Trocknen mit Äther

zur Entfernung von anhaftendem Cbzo-Chlorid gewaschen. Hierauf wurde er in wenig Wasser suspendiert, mit n HCl bis zur Lösung versetzt und unter Erwärmen H_2S eingeleitet. Das Filtrat vom CuS wurde zur Trockene abgedampft, in wenig Wasser gelöst und durch vorsichtiges Versetzen mit wäßr. Ammoniak das ε-Cbzo-Lys ausgefällt. Ausbeute 4,5 g (65% d. Th.). Aus Äthanol-Wasser Blättchen. Schmp. 231 bis 237° (Zers.).

$C_{14}H_{20}O_4N_2$. Ber. N_{NH_2} 4,99. Gef. N_{NH_2} 4,90.

α-Ureido-ε-(Cbzo-amino)-n-capronsäure (VII).

2,85 g ε-Cbzo-Lys lösten wir in 300 ml heißem Wasser teilweise auf, versetzten mit 1,25 g (1,5 Mol) KOCN und erhitzten die Lösung 15 Min. zum Sieden, wonach auch die letzten Reste von Cbzo-Lys in Lösung gegangen waren. Nach Kühlen wurde mit konz. HCl schwach angesäuert und der ausfallende Niederschlag nach guter Kühlung abgesaugt. Ausbeute 2,65 g (80% d. Th.). Aus Äthanol-Wasser Stäbchen. Schmp. 159 bis 161° (ger. Zers.).

$C_{15}H_{21}O_5N_3$. Ber. Äqu.-Gew. 323. Gef. Äqu.-Gew. 330.

5-[δ-(Cbzo-Amino)-n-butyl]-hydantoin (VIII).

a) 0,1 g VII wurde mit 20 ml HCl (1 : 2) im Vak. eingedampft, hierauf noch einmal mit 5 ml HCl (1 : 2) im Vak. zur Trockene gebracht und der Rückstand aus Äthanol-Wasser umgelöst. 0,05 g (52% d. Th.). Nadeln, Schmp. 136 bis 138°.

b) Wurden 2,6 g VII mit 100 ml HCl (1 : 1) 30 Min. zum Sieden erhitzt und der Abdampfrückstand in üblicher Weise mit Benzylchlorkohlensäureester und $NaHCO_3$ acyliert, so fiel 1 g (40% d. Th.) eines schmierigen Niederschlages aus, der nach 2maligem Umlösen aus Wasser von 135 bis 137° schmolz und keine Depression im Mischschmp. mit dem nach a erhaltenen Produkt gab. Trotz der schlechteren Ausbeute ist bei größeren Ansätzen Weg b vorzuziehen, da Methode a nur in kleinen Mengen befriedigende Resultate liefert.

$C_{15}H_{19}O_4N_3$. Ber. N 13,76. Gef. N 13,68.

5-[δ-(Cbzo-Amino)-n-butyl]-hydantoin-3-essigsäure-äthylester (IX).

0,055 g Na wurden in 5 ml absol. Äthanol gelöst, die Lösung mit 0,7 g VIII (1 Mol) 1 Std. erhitzt, die Suspension mit 0,4 g Bromessigsäureäthylester (1 Mol) in weiteren 5 ml Äthanol versetzt und die Mischung noch 5 Stdn. am siedenden Wasserbad erhitzt. Schon nach einiger Zeit war die Lösung klar, während sich im weiteren Verlauf der Reaktion wieder ein feiner Niederschlag abschied. Der Abdampfrückstand wurde in Wasser aufgenommen und der zäh-schmierige Rückstand durch Verreiben mit Äther zur Kristallisation gebracht. Ausbeute 0,65 g (73% d. Th.). Aus Äthanol-Äther Nadeln. Schmp. 120 bis 122°.

$C_{19}H_{25}O_6N_3$. Ber. C 58,30, H 6,44, N 10,73, OC_2H_5 11,51.
Gef. C 57,69, H 6,43, N 10,73, OC_2H_5 11,73.

Carbonyl-(ε-Cbzo-lysin)-(glycin) (II, $R_1 = H$) aus IX.

Wurden 0,2 g IX in 1,5 ml Äthanol gelöst und mit 1,1 ml n NaOH (2 Mol) 2 Stdn. am Wasserbad erhitzt, so erhielt man nach der früher beschriebenen Aufarbeitung 0,15 g (77% d. Th.) eines sehr zähen Öles, das durch Behandeln

mit Essigester-Petroläther fest wurde. Schmp. 117 bis 123°. Der Schmp. war auch nach öfterem Umlösen unverändert. Papierchromatographisch war das Produkt mit dem aus Di-Cbzo-Lys-Gly-ester erhaltenen identisch.

$C_{17}H_{23}O_7N_3$. Ber. Äqu.-Gew. 190,6. Gef. Äqu.-Gew. 199.

5-(δ-Phenylureido-n-butyl)-hydantoin-3-essigsäure (IV, $R_1 = H$).

a) Aus obigem Harnstoff wurde das Phenylureidohydantoin nach Erhitzen mit Salzsäure durch Umsetzung des Rückstandes mit Phenylisocyanat — wie früher (S. 949) beschrieben — erhalten. Schmp. 168 bis 172°, keine Depression im Mischschmp. mit dem aus dem Dipeptid erhaltenen Produkt (S. 949).

$C_{16}H_{20}O_5N_4$. Ber. Äqu.-Gew. 348. Gef. Äqu.-Gew. 352.

b) Aus IX: Nach 3stündigem Kochen von IX mit HCl (1 : 1) und Umsetzung des Abdampfrückstandes, in dem das Vorliegen des freien Hydantoins III ($R_1 = H$) papierchromatographisch erwiesen wurde, mit Phenylisocyanat in der beschriebenen Weise konnte wieder das erwartete Phenylureidohydantoin gewonnen werden, das nach Schmp., Mischschmp. und R_F-Wert sowohl mit dem nach a, als auch mit dem aus dem Cbzo-Dipeptidester erhaltenen Produkt (S. 949) identisch war.

Di-Cbzo-Lysyl-glycyl-phenylalanin-äthylester.

2,3 g Di-Cbzo-Lysin-hydrazid wurden nach *Brenner* und *Burckhardt*[6] diazotiert und die ätherische Lösung (50 ml) des Azids mit einer Lösung von 1,75 g (1,3 Mol) Gly-Phe-äthylester[2] in 50 ml absol. Essigester versetzt. Nach 3 Stdn. Stehen bei 0° und weiteren 12 Stdn. bei Raumtemp. wurde die Lösung mit n HCl, $NaHCO_3$-Lösung und Wasser gewaschen und im Vak. eingedampft. Es hinterblieben 2,3 g zähes Öl, das nach Lösen in Essigester und Versetzen mit Petroläther nach einiger Zeit im Eisschrank erstarrte. Ausbeute 2,0 g (59% d. Th.). Nach öfterem Umlösen aus Essigester-Petroläther schmolz der Cbzo-Tripeptidester von 70 bis 76° und lieferte nach 5stündiger Hydrolyse mit HCl (1 : 1) im Papierchromatogramm Lys, Gly und Phe.

$C_{35}H_{42}O_8N_4$. Ber. OC_2H_5 6,96. Gef. OC_2H_5 6,55.

Carbonyl-(ε-Cbzo-lysin)-(glycyl-phenylalanin) (IIa, $R_1 = H$, $R_2 = Benzyl$).

a) Durch Verseifen mit 1 Mol Lauge: 0,3 g Di-Cbzo-Tripeptidester lösten wir in 5 ml Aceton und schüttelten die Lösung mit 0,5 ml n NaOH (1,1 Mol) 4 Stdn. bei Zimmertemp. Nach Abdampfen des Acetons und Ansäuern mit n HCl wurde mit Äther 24 Stdn. extrahiert. Die Ätherlösung, aus der sich wenig Niederschlag abgeschieden hatte, wurde eingedampft, der Rückstand in Essigester gelöst und mit 5%iger Sodalösung ausgeschüttelt. Nach deren Ansäuern und erneutem Aufnehmen des ausfallenden Öles in Essigester wurde die Essigesterlösung mit Petroläther versetzt und gekühlt. Nach einiger Zeit hatte sich ein amorpher Niederschlag abgeschieden, der 2mal aus Äthanol-Äther umgelöst wurde. Schmp. 163 bis 168°.

$C_{26}H_{32}O_8N_4$. Ber. C 59,08, H 6,10, N 10,60.
Gef. C 59,03, H 6,19, N 10,74.

b) Dieselbe Verbindung konnte in besserer Ausbeute (80% d. Th.) durch Erwärmen des Cbzo-Tripeptidesters mit 2 Mol äthanol. Lauge gewonnen werden. Die Aufarbeitung erfolgte wie unter a beschrieben.

5-(δ-Phenylureido-n-butyl)-hydantoin-3-essigsäure (IV, R_1 = H) aus Cbzo-Lys-CO-Gly-Phe.

0,36 g des nach b erhaltenen Harnstoffes wurden mit 10 ml HCl (1 : 1) 3 Stdn. zum Sieden erhitzt. Der Abdampfrückstand zeigte im Papierchromatogramm neben viel Phe, wenig Lys und Gly noch das Hydantoin aus Lys und Gly III (R_1 = H). Nach Lösen in Wasser wurde der Rückstand bei pH 8 bis 9 mit Phenylisocyanat umgesetzt, vom Diphenylharnstoff abzentrifugiert und hierauf angesäuert. Vom Niederschlag (0,25 g), der im Chromatogramm neben viel Phenylureidohydantoin auch noch die Phenylisocyanatverbindung des Phenylalanins zeigte (Tabelle 1), wurde abgesaugt und die Mutterlauge mit Äther erschöpfend extrahiert. Der Ätherrückstand (0,1 g) wurde mit dem erwähnten Niederschlag (0,25 g) vereinigt und mit 10 ml HCl (1 : 1) 30 Min. zum Sieden erhitzt. Den Abdampfrückstand nahmen wir in Essigester auf, schüttelten mit Sodalösung aus und extrahierten die Sodalösung nach dem Ansäuern erneut mit Äther. Dabei wurden 0,13 g (55% d. Th.) Rückstand erhalten, der nach Umlösen aus Wasser von 170 bis 174° schmolz und im Mischschmp. keine Depression mit den früher beschriebenen Phenylureidohydantoinen aus Gly und Lys (IV, R_1 = H) ergab.

Nach 5stündiger Hydrolyse mit konz. HCl bei 150° lagen im Chromatogramm nur Lys und Gly vor.

Di-Cbzo-Lysyl-valin-äthylester.

a) Nach Methode A (S. 940): Die Kupplung des Di-Cbzo-Lysyl-azids mit dem Valinester erfolgte wie beim Cbzo-Lys-Gly-Phe beschrieben, nur daß der Valinester (0,5 Mol Überschuß) in Äther gelöst wurde. Der Cbzo-Dipeptidester stellt ein zähes, ätherlösliches Öl dar, das nicht zur Kristallisation gebracht werden konnte. Ausbeute 60% d. Th.

b) Nach Methode B: 2,28 g Di-Cbzo-Lysin wurden in 10 ml absol. Tetrahydrofuran gelöst, mit 1,25 g (1 Mol) Tri-isoamyl-amin und nach Kühlen auf — 10° mit 0,59 g (1 Mol) Äthylchlorkohlensäureester versetzt. Nach 10 Min. bei — 10° wurden 0,95 g Valin-äthylester (1,2 Mol) in 5 ml absol. Tetrahydrofuran zugegeben, wobei CO_2-Entwicklung zu beobachten war. Nach Stehen über Nacht bei Raumtemp. wurde mit Äther verdünnt und mehrfach mit n HCl, Wasser, Sodalösung und wieder mit Wasser gewaschen. Nach dem Trocknen und Abdampfen des Lösungsmittels verblieben 1,85 g (62% d. Th.) gelbliches Öl von den unter a angegebenen Eigenschaften.

Nach 5stündigem Kochen mit HCl (1 : 1) zeigten beide Produkte (a und b) im Chromatogramm die im allgemeinen Teil näher besprochenen Hydantoinflecke (siehe auch Tabelle 1).

Carbonyl-(ε-Cbzo-lysin)-(valin) (II, R_1 = Isopropyl).

Die Umlagerung des Di-Cbzo-Lys-Val-esters erfolgte mit 2 Mol äthanol. NaOH in der Wärme. Aufarbeitung durch Abdampfen des Alkohols, Ansäuern und Ätherextraktion. Ausbeute 70% d. Th. eines nicht kristallisierenden zähen Öles. Saure Hydrolyse und Chromatographie gab wieder die schon früher erwähnten Flecke zwischen Lys und Val.

Phenylureido-hydantoin aus Lys und Val (IV, R_1 = Isopropyl bzw. Rest vertauscht).

Die Darstellung war der des Phenylureidohydantoins aus Lys und Gly analog (S. 949). Glasiges Öl, das nicht erstarrte, papierchromatographisch

einheitlich war (Tabelle 1) und bei Druckhydrolyse (HCl, 5 Stdn., 150°) Lys und Val gab.

Lysyl-valin.

Di-Cbzo-Lysyl-valin-benzylester wurde analog dem Äthylester nach Methode B durch Umsetzung von Di-Cbzo-Lysin und Val-benzylester in 60%iger Ausbeute gewonnen. Er stellt ein schwach gelbliches, sehr zähes Öl vor, das nicht zur Kristallisation gebracht werden konnte. Zur Darstellung des freien *Dipeptides* wurden 0,50 g des Benzylesters in 20 ml Äthanol gelöst, mit 1,7 ml n HCl (2 Mol) versetzt und nach Zugabe von 0,5 g Pd-Tierkohle (5%ig) unter Wasserstoffdruck mehrere Stdn. geschüttelt. Der Abdampfrückstand der vom Katalysator abfiltrierten Lösung lieferte 0,25 g (95% d. Th.) hygroskopischen Rückstand.

N-[(α,ε-Diphenylureido)-n-capronyl]-valin.

0,25 g Dipeptid-chlorhydrat wurden in Wasser gelöst und bei pH 8 bis 9 in der üblichen Weise mit Phenylisocyanat (0,25 g) umgesetzt. Beim Ansäuern der vom Diphenylharnstoff durch Zentrifugieren befreiten Lösung fielen 0,20 g (51% d. Th.) amorpher Niederschlag aus, der 2mal aus Sodalösung mit HCl umgefällt wurde. Schmp. 110 bis 116°, Sintern ab 105°.

$C_{25}H_{33}O_5N_5$. Ber. Äqu.-Gew. 483,5. Gef. Äqu.-Gew. 483.

Ätherextraktion der Mutterlauge lieferte 0,09 g eines Öles, das sich im Chromatogramm als Phenylureido-hydantoin IV (R_1 = Isopropyl) erwies.

Cbzo-Valyl-phenylalanin-äthylester.

2,2 g Cbzo-Val, 2 g Tri-isoamyl-amin, 0,98 g Äthylchlorkohlensäureester und 1,9 g Phenylalanin-äthylester wurden, wie beim Di-Cbzo-Lys-Val-ester (Methode B) beschrieben, umgesetzt und aufgearbeitet. Ausbeute 3,0 g (80% d. Th.) eines bald erstarrenden Öles, das sich aus Äthanol-Wasser umlösen ließ. Schmp. 128 bis 133°, Sintern ab 105°. Die Literatur, in der der Cbzo-DL-Val-DL-Phe-ester 2mal erwähnt ist, gibt als Schmp. 123°[17] bzw. 138 bis 140°[18] an.

Cbzo-Valyl-phenylalanin.

Verseifung des Esters mit 1 Mol äthanol. NaOH bei Raumtemp. lieferte nach üblicher Aufarbeitung (Abdampfen des Äthanols und Ansäuern mit HCl) das Cbzo-Dipeptid, das sich aus Äther-Petroläther umlösen ließ. Es schmolz unscharf von 138 bis 147° nach vorherigem Sintern.

$C_{22}H_{26}O_5N_2$. Ber. Äqu.-Gew. 398,5. Gef. Äqu.-Gew. 410.

Valyl-phenylalanin-äthylester.

0,85 g Cbzo-Dipeptidester wurden in 25 ml Äthanol, das 2 ml n HCl (1 Mol) enthielt, gelöst und mit 0,5 g 5%iger Pd-Tierkohle unter geringem Wasserstoffdruck mehrere Stdn. geschüttelt. Nach Abfiltrieren des Katalysators und Abdampfen des Lösungsmittels im Vak. verblieben 0,65 g Esterchlorhydrat, aus dem der Ester mit K_2CO_3 in Freiheit gesetzt und in Essigester aufgenommen wurde. Ausbeute 0,42 g (74% d. Th.) zähes Öl.

[17] *J. W. Davis*, C. r. acad. sci., Paris **235**, 180 (1952).
[18] *J. R. Vaughan* und *R. L. Osato*, J. Amer. Chem. Soc. **74**, 676 (1952).

Di-Cbzo-Lysyl-valyl-phenylalanin-äthylester.

0,66 g Di-Cbzo-Lys, 0,36 g Tri-isoamyl-amin, 0,17 g Äthylchlorkohlensäureester und 0,42 g Dipeptidester wurden in der beschriebenen Weise umgesetzt und aufgearbeitet. Ausbeute 0,82 (79% d. Th.) eines Glases, das beim Umlösen aus Wasser und Alkohol erstarrte und dann unscharf von 110 bis 120° schmolz. 5stünd. Kochen mit HCl (1 : 1) und Chromatographie des Rückstandes gab Lys, Val und Phe.

$C_{38}H_{48}O_8N_4$. Ber. N 8,13, OC_2H_5 6,54. Gef. N 7,87, OC_2H_5 6,32.

Abbau des Lysyl-valyl-phenylalanins.

0,3 g Di-Cbzo-Tripeptidester wurden mit 2 Mol äthanol. NaOH in der Wärme umgelagert (2 Stdn.), das Carbonyl-aminosäure-peptid durch Ätherextraktion isoliert und 2 Stdn. mit HCl (1 : 1) erhitzt. Das Chromatogramm zeigte viel Phe neben wenig Lys und Val sowie das eine der beiden Hydantoine aus Lys und Val (siehe allg. Teil und Tabelle 1). Der Abdampfrückstand wurde in üblicher Weise mit Phenylisocyanat umgesetzt, das Filtrat vom Diphenylharnstoff mit konz. HCl im Überschuß versetzt, 30 Min. zum Sieden erhitzt und dem Abdampfrückstand, der in Essigester gelöst worden war, das gewünschte Phenylureido-hydantoin IV (R_1 = Isopropyl bzw. Reste vertauscht) mit Sodalösung entzogen. Die Sodalösung wurde angesäuert, mit Äther erschöpfend im Apparat extrahiert, der Ätherrückstand chromatographiert, wobei er sich mit dem aus Lys-Val gewonnenen Phenylureido-hydantoin (S. 952) als identisch erwies, und die Substanz in der früher beschriebenen Weise[3] vom Papier mit Äthanol eluiert, in einer Kapillare 5 Stdn. mit HCl bei 150° hydrolysiert und das Hydrolysat erneut chromatographiert: Es lagen nur Val und Lys vor.

Cbzo-Lysozym.

0,100 g Lysozym wurde in 3 ml Wasser suspendiert, mit einigen Tropfen 50%iger Essigsäure in Lösung gebracht, hierauf auf 0° gekühlt und mit 0,10 ml Cbzo-Chlorid versetzt. Nachdem der pH mit 2 n NaOH auf 8 bis 9 gebracht worden war, wurde unter Eiskühlung heftig geschüttelt, worauf bald Trübung und Ausfallen eines Niederschlages erfolgte. Nach $^1/_2$ Std. wurde nochmals 0,10 ml Cbzo-Chlorid zugegeben, der pH wieder auf 8 bis 9 gebracht und weitere 4 Stdn. bei Zimmertemp. geschüttelt. Es wurde zur Entfernung von überschüssigem Cbzo-Chlorid mehrfach mit Äther ausgeschüttelt, die wäßr. Schicht angesäuert, der dichte Niederschlag abgesaugt und gut mit Wasser, Äthanol und Äther gewaschen. Ausbeute 0,097 g eines in Essigsäure unlöslichen Pulvers.

Abbau von Cbzo-Lysozym.

50 mg Cbzo-Lysozym wurden mit 1 ml 0,3 n NaOH $1^1/_2$ Stdn. am Wasserbad erhitzt, wobei unter Gelbfärbung bald Lösung eintrat. Der Abdampfrückstand wurde mit 5 ml HCl (1 : 1) zum Sieden erhitzt, nach 4 Stdn. die klare Lösung im Vak. zur Trockene gedampft, der Rückstand mehrfach mit Wasser abgedampft und schließlich in 1 ml Wasser gelöst. Endlich wurden 10 μl dieser Lösung auf den Startpunkt eines Chromatogramms aufgebracht (wegen seiner größeren Dicke wurde hier Schleicher & Schüll 2043 b rauh verwendet) und mit Butanol-Eisessig-Wasser entwickelt. Das fragliche Hydantoin aus Lys und Val, dessen Lage aus einem Parallel-

chromatogramm (siehe Abb. 1) bekannt war, wurde ausgeschnitten, mit Wasser eluiert, 5 Stdn. in einer Kapillare mit HCl bei 150° hydrolysiert und das Hydrolysat wieder chromatographiert. Außer einem Fleck mit dem ungefähren R_F-Wert des Hydantoins (wahrscheinlich Ala, Pro) lagen noch 2 Flecke mit den R_F-Werten von Lys und Val vor, wie aus der Abb. 1 hervorgeht.

Die Mikro-C-, H- und N-Analysen wurden von Herrn Dr. *G. Kainz* im Mikrolaboratorium des II. Chem. Institutes ausgeführt.

Für sein förderndes Interesse an unserer Arbeit sind wir dem Vorstand unseres Institutes, Herrn Prof. Dr. *F. Wessely*, zu großem Dank verpflichtet.

Einer von uns *(K. S.)* dankt der Österreichischen Akademie der Wissenschaften für die Gewährung einer Unterstützung aus den Mitteln der *Seegen*-Stiftung.

Zur physikalischen Interpretation der in Mehrelektronensystemen (He, H_2^+, H_2) auftretenden Kräfte.

Von

Karl Wildermuth.

Aus dem Institut für theoretische Physik der Universität Graz.

Mit 3 Abbildungen.

(Eingelangt am 14. April 1953. Vorgelegt in der Sitzung am 8. Oktober 1953.)

Die bei Mehrelektronenproblemen auftretenden Kräfte und Energien sind nicht nur z. B. für die Mehrelektronenspektren der Atome und Moleküle und für die Bewegung der Elektronen im Innern eines Metalls, sondern auch für das Zustandekommen der *homöopolaren chemischen Bindung* wichtig. Es wird an einigen einfachen Beispielen klargestellt, was hieran schon vom Standpunkt der klassischen Physik aus zumindest qualitativ verständlich ist und wo man zu ihrer Erklärung die Quantenmechanik heranziehen muß. In diesem Sinne wird aufgezeigt, daß die Austauschkräfte rein elektrischer Natur sind, daß dagegen die Ladungsverteilung, die zu diesen Kräften führt, klassisch nicht vollständig verstanden werden kann.

Einleitung.

Da hier versucht werden soll, bei schon öfters behandelten und im Prinzip geklärten Erscheinungen die physikalischen Grundlagen so klar wie möglich herauszuschälen, werden Rechnungen in folgendem nur so weit gebracht, wie es zum Verständnis der physikalischen Überlegungen unbedingt notwendig ist. Im folgenden werden wir so vorgehen, daß wir zunächst das quantenmechanische Modell des Problems kurz skizzieren und anschließend erörtern, wie weit sich dieses durch ein klassisches Modell annähern läßt. Zur genauen Durchführung sämtlicher hier nur kurz angedeuteten Rechnungen sei auf die Bücher von *Arnold Sommerfeld*, Atombau und Spektrallinien, Bd. II, Braunschweig, Friedrich Vieweg u. Sohn, und von *Hans Hellmann*, Einführung in die Quantenchemie, Leipzig und Wien, Franz Deuticke, 1937, verwiesen. Als ein

fachstes Beispiel für die Mehrelektronenspektren behandeln wir zunächst das neutrale Heliumatom. Anschließend befassen wir uns — als Vorbereitung für das Verständnis der homöopolaren Bindung — mit dem positiv geladenen Wasserstoffmolekülion und gehen zum Schluß auf die homöopolare Bindung beim neutralen Wasserstoffmolekül ein.

Das neutrale Heliumatom.

Um die zu einem atomaren System gehörige *Schrödinger*-Gleichung zu erhalten, aus der sich bekanntlich die Energiewerte des Systems berechnen lassen, geht man am besten von dem Energiesatz in der *Hamilton*schen Form aus. Für ein Zweielektronenproblem, wie wir es beim Heliumatom vor uns haben, lautet er:

$$H(\mathfrak{p}_1\,\mathfrak{p}_2,\ \mathfrak{r}_1\,\mathfrak{r}_2) = \frac{{p_1}^2}{2m} + \frac{{p_2}^2}{2m} + V_1 + V_2 + V_{12} = E. \qquad (1)$$

$\mathfrak{p}_1$ und $\mathfrak{p}_2$ bezeichnen die Impulse $m\,\mathfrak{v}_1$ und $m\,\mathfrak{v}_2$ der beiden Elektronen. Die beiden ersten Terme in (1) stellen also die kinetische Energie der beiden Elektronen dar. Durch $V_1 = -2\,e^2/|\mathfrak{r}_1|$ und $V_2 = -2\,e^2/|\mathfrak{r}_2|$ wird die *Coulomb*sche Wechselwirkung der beiden Elektronen mit dem zweifach geladenen Kern beschrieben, während $V_{12} = e^2/|\mathfrak{r}_1 - \mathfrak{r}_2|$ die *Coulomb*sche Wechselwirkung der beiden Elektronen untereinander angibt. Der Übergang zur *Schrödinger*-Gleichung geschieht nun dadurch, daß man die Impulskomponenten P_x, P_y und P_z durch die Operatoren $h/2\pi\,i\,\frac{\partial}{\partial x}$, $h/2\pi\,i\,\frac{\partial}{\partial y}$ und $h/2\pi\,i\,\frac{\partial}{\partial z}$ ersetzt. Als *Schrödinger*-Gleichung unseres Problems erhalten wir damit:

$$H\psi(\mathfrak{r}_1\,\mathfrak{r}_2) = \left[\left(-\frac{h^2}{2m}\Delta_1 - \frac{h^2}{2m}\Delta_2\right) + V_1 + V_2 + V_{12}\right]\psi(\mathfrak{r}_1\,\mathfrak{r}_2) = E\,\psi(\mathfrak{r}_1\,\mathfrak{r}_2), \qquad (2)$$

wobei:

$$\Delta = \frac{\partial_x^2}{\partial x} + \frac{\partial^2}{\partial y^2} + \frac{\partial^2}{\partial z^2}; \qquad h = \frac{h}{2_\pi}.$$

Sehen wir die Wechselwirkung der beiden Elektronen untereinander als klein an und betrachten diejenigen Zustände, in denen sich ein Elektron im r-ten und ein Elektron im s-ten Eigenzustand des Heliumatoms befindet, so lauten die beiden normierten Eigenfunktionen[1], die die *Schrödinger*-Gleichung (1) in nullter Näherung befriedigen:

$$\psi(\mathfrak{r}_1\,\mathfrak{r}_2) = \frac{1}{\sqrt{2}}\left[\varphi_s(\mathfrak{r}_1)\,\varphi_r(\mathfrak{r}_2) \pm \varphi_s(\mathfrak{r}_2)\,\varphi_r(\mathfrak{r}_1)\right]. \qquad (3)$$

[1] Die Normierungsbedingung: $\int \psi^*\,\psi\,d\mathfrak{r}_1\,d\mathfrak{r}_2 = 1$ bedeutet die physikalisch sinnvolle Forderung, daß die Wahrscheinlichkeit, die beiden Elektronen bei einer Messung irgendwo anzutreffen, gleich 1 ist.

Hierbei ist φ_s die normierte Eigenfunktion des s-ten Eigenzustandes des Heliumatomions He^+, während φ_r entsprechend die normierte Eigenfunktion des r-ten Eigenzustandes ist. Daß in (3) gerade die symmetrische (+) und die antisymmetrische Kombination der Heliumatomioneigenfunktionen auftritt, liegt daran, daß die Lösungen (3) aus den exakten Eigenfunktionen des Heliumatoms hervorgehen, wenn die bezüglich der beiden Elektronenkoordinaten symmetrische Wechselwirkung V_{12} verschwindet. Man sieht daraus, daß in (3) bereits der Symmetriecharakter der Wechselwirkungsenergie V_{12} berücksichtigt ist, obwohl zur Berechnung von (3) V_{12} selbst gleich Null gesetzt wurde. Wie wir nachher noch sehen werden, bedeutet das, daß sich die Elektronen bereits in nullter Näherung nicht mehr unabhängig von einander bewegen.

Zur Berechnung der Energieeigenwerte des Heliumatoms in erster Näherung bildet man den Energieerwartungswert

$$\int \psi^* (\mathfrak{r}_1 \mathfrak{r}_2) H \psi (\mathfrak{r}_1 \mathfrak{r}_2) \, d\mathfrak{r}_1 \, d\mathfrak{r}_2,$$

worin:

$$d\mathfrak{r} = dx \, dy \, dz$$

und man erhält folgende beide Energiewerte

$$E_{\text{symm}} = E_r + E_s + C + A \quad \text{(Parazustand)} \tag{4}$$

und

$$E_{\text{antisymm}} = E_r + E_s + C - A \quad \text{(Orthozustand)}.$$

Hierbei sind E_r und E_s die zum r-ten und s-ten Eigenzustand des Heliumatomions gehörigen Energiewerte.

Die Größe

$$C = \int \varphi_s^* (\mathfrak{r}_1) \varphi_s (\mathfrak{r}_1) V_{12} \varphi_r^* (\mathfrak{r}_2) \varphi_r (\mathfrak{r}_2) \, d\mathfrak{r}_1 \, d\mathfrak{r}_2 \tag{5a}$$

bezeichnet man üblicherweise als *mittlere Coulombsche Wechselwirkungsenergie* der beiden Elektronen, während

$$A = \int \varphi_s^* (\mathfrak{r}_1) \varphi_r (\mathfrak{r}_1) V_{12} \varphi_s (\mathfrak{r}_2) \varphi_r^* (\mathfrak{r}_2) \, d\mathfrak{r}_1 \, d\mathfrak{r}_2 \tag{5b}$$

die sogenannte *Austauschenergie* darstellt.

Sowohl C als auch A sind *positive* Größen[2]. Daraus sieht man, daß bei vorgegebenen Quantenzahlen r und s der antisymmetrische Zustand (Orthozustand) beim Heliumatom immer energetisch tiefer liegt als der symmetrische Zustand (Parazustand). Aus der anschließenden Betrachtung wird der physikalische Grund für dieses Verhalten ersichtlich.

Die obige Benennung der Größen C und A erweckt zunächst den Eindruck, als trete neben der „*Coulomb*-Energie" C noch die zweite Energie A in Erscheinung, die nicht als eine Energie der aus der klassischen Elektrizitätslehre bekannten Art deutbar sei. Das ist nicht richtig.

[2] Siehe z. B. *A. Sommerfeld*, Atombau und Spektrallinien.

denn *erst C und* $\pm A$ *zusammen* ergeben die *gesamte Coulombsche Wechselwirkungsenergie*. Man sieht das leicht aus folgender Überlegung:

Bekanntlich ist nach der statistischen Deutung der Wellenfunktionen ψ und ψ^* die Wahrscheinlichkeit, bei einer Messung das eine Elektron im Volumenelement $d\tau_1$ und *gleichzeitig* das zweite Elektron im Volumenelement $d\tau_2$ vorzufinden, gegeben durch

$$\psi^*(\mathfrak{r}_1\,\mathfrak{r}_2)\,\psi(\mathfrak{r}_1\,\mathfrak{r}_2)\,d\tau_1\,d\tau_2 = \frac{1}{2}\,[\varphi_s^*(\mathfrak{r}_1)\,\varphi_r^*(\mathfrak{r}_2) \pm \varphi_s^*(\mathfrak{r}_2)\,\varphi_r^*(\mathfrak{r}_1)]$$

$$\cdot\,[\varphi_s(\mathfrak{r}_1)\,\varphi_r(\mathfrak{r}_2) \pm \varphi_s(\mathfrak{r}_2)\,\varphi_r(\mathfrak{r}_1)]\,d\tau_1\,d\tau_2. \qquad (6a)$$

Betrachten wir zunächst den antisymmetrischen Zustand, so sehen wir, daß für $\mathfrak{r}_1$ gegen $\mathfrak{r}_2$ der obige Ausdruck gegen 0 geht. Das bedeutet, daß sich die Elektronen im antisymmetrischen Zustand gegenseitig ausweichen. Beim symmetrischen Zustand ist es gerade umgekehrt, hier ist die Wahrscheinlichkeitsdichte dafür, daß sich die beiden Elektronen nahe beieinander aufhalten, größer, als daß sie weit auseinander sind. Man erkennt das daraus, daß im symmetrischen Zustand die Wahrscheinlichkeit die beiden Elektronen am selben Ort vorfinden, doppelt so groß ist, wie wenn sich die Elektronen unabhängig voneinander bewegen würden, denn die zu solch einer Bewegung gehörige Wahrscheinlichkeitsverteilung lautet bekanntlich

$$\psi^*(\mathfrak{r}_1\,\mathfrak{r}_2)\,\psi(\mathfrak{r}_1\,\mathfrak{r}_2) = \varphi_s^*(\mathfrak{r}_1)\,\varphi_r^*(\mathfrak{r}_2)\,\varphi_s(\mathfrak{r}_1)\,\varphi_r(\mathfrak{r}_2).$$

Zur Bestimmung der mittleren *Coulomb*-Energie muß man die in (6a) angegebene Wahrscheinlichkeit mit der zugehörigen *Coulomb*schen Wechselwirkungsenergie V_{12} multiplizieren und über den gesamten Wertebereich von $\mathfrak{r}_1$ und $\mathfrak{r}_2$ integrieren. Man erhält dann gerade

$$E_{\text{Coul}} = C \pm A. \qquad (7)$$

Aus dieser Betrachtung ist ersichtlich, daß das Austauschglied in (4) dadurch auftritt, daß sich die beiden Elektronen *nicht unabhängig* voneinander bewegen; denn nehmen wir zur Berechnung der mittleren *Coloumb*-Energie die oben angegebene Dichteverteilung für die unabhängige Bewegung der beiden Elektronen, so wird E_{Coul} nur gleich C.

Es ist nun auch zu verstehen, warum bei vorgegebenen Quantenzahlen r und s der Orthozustand immer energetisch tiefer liegt als der Parazustand[3]; denn im Orthozustand wird wegen des gegenseitigen Ausweichens der beiden Elektronen die *Coulomb*-Energie im Mittel geringer als im Parazustand, in dem sich die Elektronen gerade umgekehrt verhalten. Die kinetische Energie der Elektronen ist in beiden Zuständen in der hier betrachteten Näherung dieselbe.

[3] Der *Grund*zustand des Heliumatoms ist ein Parazustand, weil der zugehörige Orthozustand in diesem Falle nicht existiert.

Auch zur Ladungsverteilung, die zu den oben angegebenen Energien bzw. Kräften führt, lassen sich in der klassischen Physik Analogien finden. So stellt sich in den stationären Zuständen eine Ladungsverteilung der Art ein, daß bei einer infinitesimalen Änderung dieser Ladungsverteilung der Erwartungswert der Gesamtenergie sich nicht ändert — auf den diesbezüglichen Beweis wollen wir hier verzichten. Das entspricht dem aus der Mechanik bekannten Satz: Befindet sich ein Körper im statischen Gleichgewicht, so ändert sich seine Energie bei einer infinitesimalen Verschiebung nicht. Beispielsweise ist bei vorgegebenen Quantenzahlen r und s der zum Orthozustand gehörige Erwartungswert der Gesamtenergie ein Minimum, während er im Parazustand ein Maximum ist. Klassisch würde man sagen, die beiden Elektronen stellen sich so gegeneinander ein bzw. haben ihre Bahnen so gegeneinander geneigt, daß die Gesamtenergie in den stationären Zuständen ein Minimum (stabiles Gleichgewicht) bzw. ein Maximum (labiles Gleichgewicht) besitzt. Hierbei kommt es auch in der klassischen Physik für die Lage eines Körpers im statischen Gleichgewicht gar nicht auf die Größe der rücktreibenden (stabiles Gleichgewicht) bzw. wegtreibenden (labiles Gleichgewicht) Kraft bei Entfernung des Körpers aus der Ruhelage an. Diese Kraft ist z. B. beim stabilen Gleichgewicht nur für die Einstellgeschwindigkeit dieses Gleichgewichtes verantwortlich. Die Lage einer Kugel in einer Schale ist dafür ein Beispiel. Bei einer noch so flachen Wölbung der Schale wird die Kugel schließlich in der Schalenmitte zur Ruhe kommen.

In der Theorie der *Metallelektronen* hat man bei der Betrachtung der stationären Zustände genau dieselben Verhältnisse, nur übertragen auf *viele* Elektronen, vor sich. Es ist daher nach dem oben Gesagten verständlich, daß sich die Elektronen im Metall bei einer noch so kleinen gegenseitigen Wechselwirkung nicht mehr unabhängig voneinander bewegen. Im Grundzustand z. B. werden sich diese Elektronen gegeneinander so einstellen, daß die Gesamtenergie ein Minimum wird.

Allerdings kann man beim Heliumatom, wie bei sämtlichen *Mehr*elektronenproblemen im Rahmen der *Bohr-Sommerfeld*schen Theorie die Ladungsverteilung der Elektronen nicht in der Weise durch klassische Bahnen ersetzen, daß das Mehrelektronenspektrum näherungsweise richtig herauskommt. Bei Atomen mit *einem* Leuchtelektron ist dies ja bekanntlich möglich[4]. Der Grund dafür ist folgender: Wie man aus (3)

[4] Daß beim Wasserstoffatom die Berechnung der Energieterme nach der *Bohr-Sommerfeld*schen Theorie und nach der strengen Quantenmechanik exakt dasselbe liefert, ist als *Zufall* anzusehen. Denn quantenmechanisch gesehen, ist das Elektron im Gegensatz zur klassischen Auffassung in jedem Energiezustand mit einer gewissen Wahrscheinlichkeit beliebig weit entfernt vom Kern anzutreffen. Beim *abgeschnittenen Coulomb*-Feld z. B. trifft diese exakte Übereinstimmung bereits nicht mehr zu.

sieht, bewirkt die symmetrische Wechselwirkungsenergie V_{12}, daß auch die Eigenfunktionen (3) vollständig symmetrisch bzw. antisymmetrisch in den Koordinaten der beiden Elektronen sind. Das heißt physikalisch, die Elektronen können prinzipiell nicht voneinander unterschieden werden. Die symmetrische Betrachtungsweise der Elektronen ist aber nur dadurch möglich, daß in der Quantenmechanik im Gegensatz zur klassischen Physik prinzipiell auf die Bahnvorstellung verzichtet wird und nur nach einer Wahrscheinlichkeitsverteilung der Elektronen z. B. bezüglich ihrer Lage und ihres Impulses gefragt wird.

Abschließend zu unseren Betrachtungen über das Heliumatom sei noch erwähnt, daß auch die Behandlung der strengen Lösung des Problems an den hier gebrachten physikalischen Überlegungen nichts Wesentliches ändert.

Das Wasserstoffmolekülion.

Als einfachstes Beispiel eines Moleküls betrachten wir zunächst das Wasserstoffmolekülion im Grundzustand. Wir werden anschließend sehen, daß wir an ihm bereits die wesentlichsten Eigenschaften studieren können, die zur homöopolaren Bindung führen.

Das Wasserstoffmolekülion besteht bekanntlich aus 2 Wasserstoffkernen, in deren *Coulomb*-Feld sich ein Elektron bewegt. Hierbei wird sich bei der Molekülionbildung aus Wasserstoffatom und Wasserstoffkern (Proton) zwischen den beiden Kernen solch ein Abstand R einstellen, daß die Gesamtenergie ein Minimum wird. Um diesen Abstand $R_{\min}$ zu berechnen, müssen wir zunächst die Gesamtenergie als Funktion des Kernabstandes R bestimmen. Wie beim Heliumatom werden wir uns bei der Berechnung dieser Energie auf eine erste Näherung beschränken, da sich aus ihr bereits sämtliche wesentlichen Eigenschaften des Wasserstoffmolekülions qualitativ ablesen lassen. Ebenso wollen wir auch hier sämtliche Rechnungen nur kurz andeuten.

Die *Schrödinger*-Gleichung unseres Problems, die sich ganz analog zur entsprechenden Gleichung beim Heliumatom ableiten läßt, lautet:

$$H\,\psi(r) = \left[-\frac{h^2}{2m}\Delta - \frac{e^2}{|\mathfrak{r}_a|} - \frac{e^2}{|\mathfrak{r}_b|} + \frac{e^2}{R}\right]\psi(r) = E\,\psi(r). \qquad (8)$$

$-h^2/2m\ \Delta$ stellt den Operator der kinetischen Energie des Elektrons dar, während $-\frac{e^2}{|\mathfrak{r}_a|}$ und $-\frac{e^2}{|\mathfrak{r}_b|}$ die *Coulomb*sche Wechselwirkung des Elektrons mit den beiden Kernen a und b angibt. $\frac{e^2}{R}$ bezeichnet die *Coulomb*sche Abstoßungsenergie der beiden festgehaltenen Kerne a und b.

Nehmen wir zunächst den Abstand R der beiden Kerne als sehr groß an, so kann sich das Elektron entweder beim Kern a oder beim Kern b aufhalten. Wir können daher in nullter Näherung die Wellenfunktion des Elektrons als eine Überlagerung aus den beiden Wasser-

stoffatom-Eigenfunktionen des Grundzustandes $\varphi_a(\mathfrak{r})$ und $\varphi_b(\mathfrak{r})$ ansetzen. Wir vernachlässigen also in dieser Näherung jeweils die Wechselwirkung des Elektrons mit dem weiter entfernten Kern. Da die Wechselwirkung des Elektrons mit den beiden Kernen bezüglich dieser Kerne vollständig symmetrisch ist, erhalten wir analog zu den Wellenfunktionen beim Heliumatom als Eigenfunktion nullter Näherung:

$$\psi(\mathfrak{r}) = \frac{1}{\sqrt{2}} \frac{1}{1 \pm S} (\varphi_a(\mathfrak{r}) \pm \varphi_b(\mathfrak{r})). \tag{9}$$

Diesmal tritt wegen der eben erwähnten Symmetrie in (9) die symmetrische bzw. antisymmetrische Kombination der Wasserstoffatom-Eigenfunktion bezüglich der beiden Kerne a und b auf.

Der Faktor $\frac{1}{\sqrt{2}} \frac{1}{\sqrt{1 \pm S}}$ mit $S = \int \varphi_a(\mathfrak{r}) \varphi_b(\mathfrak{r}) \, d\mathfrak{r}$ bewirkt, daß die Eigenfunktionen (9) auf 1 normiert sind. Wie man sieht, ist S, das stets kleiner als 1 ist, ein Maß dafür, wie weit sich die Eigenfunktionen φ_a und φ_b gegenseitig überlappen. Zur Berechnung der Energiewerte 1. Näherung bilden wir wie beim Heliumatom $\int \psi^*(\mathfrak{r}) H \psi(\mathfrak{r}) \, d\mathfrak{r}$ und erhalten:

$$\begin{aligned} E_{\text{symm}} &= E_0 + \frac{e^2}{R} - \frac{e^2}{1+S}(D+F), \\ E_{\text{antisymm}} &= E_0 + \frac{e^2}{R} - \frac{e^2}{1-S}(D-F). \end{aligned} \tag{10}$$

E_0 ist die Energie des Wasserstoffatoms im Grundzustand, während e^2/R die gegenseitige *Coulomb*sche Abstoßungsenergie der beiden Kerne bedeutet. Diese beiden Terme geben also die Energie nullter Näherung unseres Problems an. Mit D wurde die *positive* Größe

$$\int \frac{1}{|\mathfrak{r}_b|} \varphi_a(\mathfrak{r}) \varphi_a(\mathfrak{r}) \, d\mathfrak{r} = \int \frac{1}{|\mathfrak{r}_a|} \varphi_b(\mathfrak{r}) \varphi_b(\mathfrak{r}) \, d\mathfrak{r}$$

und mit F die *positive* Größe

$$\int \frac{1}{|\mathfrak{r}_a|} \varphi_a(\mathfrak{r}) \varphi_b(\mathfrak{r}) \, d\mathfrak{r} = \int \frac{1}{|\mathfrak{r}_b|} \varphi_b(\mathfrak{r}) \varphi_a(\mathfrak{r}) \, d\mathfrak{r}$$

abgekürzt.

Zeichnet man die Energie in Abhängigkeit vom Abstand R auf, so erhält man qualitativ den Kurvenverlauf von Abb. 1.

Daraus ist ersichtlich, daß nur der symmetrische Zustand zu einer Bindung führt, da nur bei ihm die Gesamtenergie in Abhängigkeit vom Kernabstand R ein Minimum durchläuft. Im Gegensatz zum Heliumatom gehört hier (bei festgehaltenem Kernabstand R) zur Ladungsverteilung des antisymmetrischen Zustandes ein maximaler Erwartungswert der Gesamtenergie, während zur Ladungsverteilung des symmetrischen Zustandes ein minimaler Erwartungswert der Gesamtenergie gehört.

Wir wollen nun, wie beim Heliumatom, darangehen, die eben erhaltenen Ergebnisse anschaulich zu deuten. Dazu zeichnen wir den Verlauf des *Coulomb*-Feldes der beiden Kerne a und b, in dem sich das Elektron bewegt, in einer Ebene auf, die durch die beiden Kerne a und b geht. Wir setzen dabei zunächst voraus, daß der Abstand R der beiden Kerne groß gegenüber dem Wasserstoffradius im Grundzustand sei. Man erhält dann den in Abb. 2 aufgezeichneten Verlauf.

Würde das Elektron den Gesetzmäßigkeiten der klassischen Physik gehorchen, so könnte es sich im Grundzustand (seine Energie ist durch die gestrichelte Linie angedeutet), zumindest bei großem Kernabstand R, nur in einer der beiden gezeichneten Potentialmulden aufhalten. Aber es könnte nicht von einer Potentialmulde in die andere hinüberwechseln, da seine Energie nicht ausreicht, um den mittleren Potentialberg zu überwinden. Quantenmechanisch ist das bekanntlich möglich. Wir haben es hier im Prinzip mit derselben Erscheinung zu tun, die in der Kernphysik unter dem Namen Tunneleffekt bekannt ist und die bekanntlich das Zustandekommen des α-Zerfalles erklärt. Der Nullpunktsschwingung des Elektrons im Grundzustand überlagert sich wegen dieses Effektes eine Schwingung, die für das Hin- und Heroszillieren des Elektrons zwischen den beiden Potentialmulden maßgebend ist. Die Frequenz dieser Schwingung kann man dadurch ausrechnen, daß man z. B. fragt, welche Zeit vergeht, bis ein Elektron, das sich zur Zeit $t = 0$ in der Potentialmulde um den Kern a befunden hat, mit Sicherheit in die Potentialmulde um den Kern b hinübergewechselt ist. Die Rechnung, die hier nicht durchgeführt werden soll, ergibt, daß diese „Austausch"-frequenz durch die Größe $\nu_{\text{Aust}} = \frac{F}{h}$ bestimmt ist.

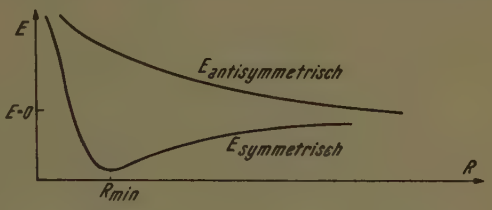


Abb. 1. Die Energie des symmetrischen und antisymmetrischen Zustandes des Wasserstoffmolekülions H_2^+ als Funktion des Kernabstandes R.

Für den Gleichgewichtsabstand R_{min} der beiden Kerne ($\sim 1{,}4$ Å) beträgt diese Frequenz ungefähr 10^{16} Schwingungen pro Sek., während sie für den 10fachen Gleichgewichtsabstand bereits auf ungefähr 10^6 Schwingungen pro Sek. abgesunken ist. Im 100fachen Gleichgewichtsabstand ($\sim 1{,}4 \cdot 10^{-6}$ cm), also noch unterhalb der mikroskopischen Meßgenauigkeit, ist die Zeit für einen Übergang bereits auf die unvorstellbar lange Zeit von 10^{88} Jahren angewachsen[5].

[5] Siehe z. B. *H. Hellmann*, Einführung in die Quantenchemie.

Verkleinern wir den Abstand R der beiden Kerne, so wird der Potentialberg in der Mitte immer weiter absinken, bis er schließlich so klein geworden ist, daß das Elektron auch nach den Gesetzen der klassischen Physik in die benachbarte Potentialmulde hinübergelangen könnte. Aber auch jetzt besteht noch ein wesentlicher Unterschied zwischen dem Verhalten des Elektrons nach der klassischen Physik und nach der Quantenmechanik. Nach der klassischen Physik tritt an der Potentialschwelle, sobald die Energie des Elektrons zur Überwindung des Potentialberges ausreicht, keine Reflexion des Elektrons an dieser Schwelle mehr ein, während nach der Quantenmechanik das Elektron trotzdem mit einer gewissen Wahrscheinlichkeit noch reflektiert wird. Beim Abstand $R_{\min}$ der beiden Kerne ist die Reflexionswahrscheinlichkeit des Elektrons an der Potentialschwelle von derselben Größenordnung wie seine Übergangswahrscheinlichkeit zur benachbarten Potential-

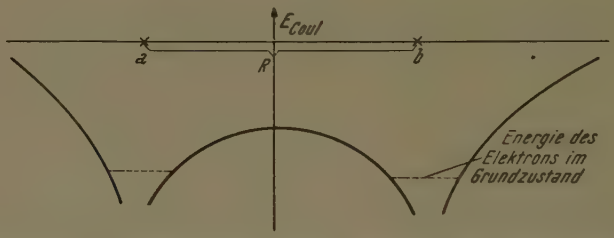


Abb. 2. *Coulomb*-Energie des Elektrons im Ion H_2^+ längs der Kernverbindungslinie bei festem Kernabstande.

mulde. Man erkennt aus diesen Betrachtungen, daß der Teil der Ladungsverteilung, der durch die Größe F bestimmt wird, in keiner Weise klassisch verstanden werden kann. Wie man aus Gl. (10) und Abb. 1 erkennen kann, ist die Größe F wiederum für das Zustandekommen der Bindung beim Wasserstoffmolekülion verantwortlich.

Es soll nun noch eine weitere qualitative Überlegung angeschlossen werden, aus der man anschaulich einsehen kann, warum nur der symmetrische und nicht der antisymmetrische Zustand zur Wasserstoffmolekülionbindung führt. Dazu betrachten wir die beiden in Abb. 3 dargestellten Diagramme, in denen die Ladungsverteilung dieser beiden Zustände eingezeichnet ist. Die eingezeichneten Kurven sind Linien konstanter Ladungsdichte. Die Dichte nimmt von den Kernzentren aus nach außen ab.

Man erkennt aus diesen beiden Diagrammen, daß im antisymmetrischen Zustand im Gegensatz zum symmetrischen Zustand die Ladungsdichte zur Molekülionmitte hin sehr stark abfällt (in unserer Näherung geht sie sogar auf 0 zurück).

Das bedeutet anschaulich, daß das Elektron sich im symmetrischen Zustand im wesentlichen *gleichzeitig* um *beide* Kerne herumbewegt, während es im antisymmetrischen Zustand sich entweder nur um den Kern *a* oder nur um den Kern *b* herumbewegt. Wir können daher sagen, im symmetrischen Zustand steht dem Elektron ein viel größerer Raum für seine Bewegung zur Verfügung als im antisymmetrischen Zustand. Daraus können wir sofort die wichtige Folgerung ziehen, daß die mittlere kinetische Energie des Elektrons, die proportional zum quadratischen Impulsmittelwert des Elektrons ist, im symmetrischen Zustand viel kleiner ist als im antisymmetrischen Zustand. Nach der *Heisenberg*schen Unschärferelation ist nämlich der quadratische Mittelwert des Impulses eines Teilchens um so größer, je kleiner der Raum ist, der diesem Teilchen für seine Bewegung zur Verfügung steht. Dieses starke *Absinken* der *kinetischen Energie* beim Übergang *vom antisymmetrischen* Zustand *zum*

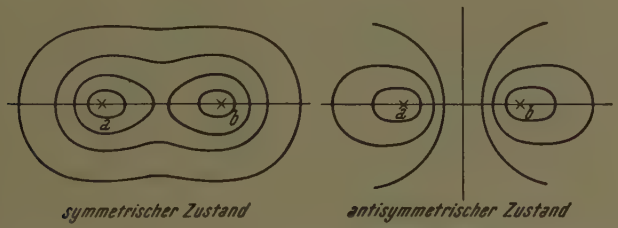


Abb. 3. Ladungsverteilung im H_2^+-Ion im symmetrischen und antisymmetrischen Zustand.

symmetrischen Zustand ist im wesentlichen für das Zustandekommen der Wasserstoffmolekülionbindung und, wie wir nachher sehen werden, auch der Wasserstoffmolekülbindung verantwortlich[6]. Um den eben geschilderten Sachverhalt noch etwas besser zu verstehen, betrachten wir wie vorhin die Ladungsverteilung — des symmetrischen Zustandes — in Abhängigkeit vom Kernabstand R. Bei Verkleinerung des Kernabstandes R wird zunächst die kinetische Energie des Elektrons absinken, da die Aufenthaltswahrscheinlichkeit des Elektrons zwischen den beiden Kernen wegen des oben geschilderten Tunneleffektes zunimmt und dadurch der Raum, der dem Elektron im Mittel für seine Bewegung zur Verfügung steht, vergrößert wird. Für die mittlere potentielle Energie des Elektrons bedeutet die Zunahme dieser Aufenthaltswahrscheinlichkeit dagegen, daß sie mit Verkleinerung des Kernabstandes R zunächst zunimmt, denn zwischen den Kernen befindet sich ein hoher Potentialberg (siehe Abb. 2). Erst bei einem Kernabstand,

[6] Für den Hinweis auf diesen Puukt bin ich Herrn *A. v. Mohrenstein* zu Dank verpflichtet.

der in der Größenordnung des Moleküldurchmessers liegt. nimmt die mittlere kinetische Energie des Elektrons wieder zu (der Gesamtraum. der dem Elektron zur Verfügung steht, wird wieder kleiner) und die mittlere potentielle Energie des Elektrons nimmt wieder ab (die Höhe des Potentialberges zwischen den beiden Kernen verringert sich sehr rasch).

Aus diesen Betrachtungen folgt das im ersten Augenblick merkwürdig erscheinende Ergebnis: Obwohl bei Annäherung eines Protons an ein Wasserstoffatom die gegenseitige potentielle Energie der Teilchen (*Coulomb*sche Abstoßungsenergie der beiden Kerne, *Coulomb*-Energie des Elektrons im Feld der beiden Protonen) zunimmt, ziehen sich die Teilchen trotzdem im Mittel gegenseitig an. Die Erklärung ist, nach dem oben Geschilderten, darin zu suchen, daß die *kinetische* Energie des Elektrons bei dieser Annäherung so stark *abnimmt*, daß die Energieänderung trotzdem negativ wird.

Der eben geschilderte qualitative Verlauf der kinetischen und potentiellen Energie in Abhängigkeit vom Kernabstand läßt sich auch rechnerisch verfolgen. Man braucht dazu nur den Erwartungswert der kinetischen Energie

$$E_{\text{kin}}(R) = -\int \psi^*(\mathfrak{r}) \frac{h^2}{2m} \Delta\psi(\mathfrak{r})\, d\mathfrak{r}$$

und der potentiellen Energie

$$E_{\text{pot}}(R) = -\int \psi^*(\mathfrak{r}) \left(\frac{e^2}{|\mathfrak{r}_a|} + \frac{e^2}{|\mathfrak{r}_b|} + \frac{e^2}{R} \right) \psi(\mathfrak{r})\, d\mathfrak{r}$$

in Abhängigkeit von R bilden. Darauf soll aber nicht näher eingegangen werden.

Betrachten wir die beim Wasserstoffmolekülion auftretenden elektrischen *Kräfte* und nicht die Energien. so können wir direkt erkennen. daß der symmetrische Zustand zur Anziehung und der antisymmetrische Zustand zur Abstoßung der beiden Kerne führt. Nach Abb. 3 hält sich das Elektron im symmetrischen Zustand im Mittel häufiger an der Innenseite als an der Außenseite der Kerne auf[7]. Daher wird durch das Elektron im Mittel eine nach innen gerichtete elektrische Kraft auf die beiden Kerne ausgeübt, die für $R > R_{\text{min}}$ die Abstoßung der beiden Kerne überwiegt. Im antisymmetrischen Zustand ist es gerade umgekehrt, hier hält sich das Elektron häufiger an der Außenseite als an der Innenseite der Kerne (siehe Abb. 3) auf. Daher stoßen sich jetzt die Kerne im Mittel ab[8].

[7] Man könnte auch sagen, daß durch den Tunneleffekt die Polarisation (im symmetrischen Zustand) der Elektronenhülle und damit auch die gegenseitige Anziehung der Kerne vergrößert wird.

[8] Um z. B. die den Kern a angreifende Kraft zu berechnen, muß man zunächst das vom Elektron und dem Kern b am Ort a erzeugte mittlere

Das Wasserstoffmolekül.

Zum Schluß unserer Ausführungen soll nun noch das Wasserstoffmolekül betrachtet werden. Hier können wir uns verhältnismäßig kurz fassen, da wir sämtliche wesentlichen Eigenschaften, die zur Wasserstoffmolekülbindung führen, bereits am Heliumatom und am Wasserstoffmolekülion studiert haben. Aus diesem Grunde wollen wir jetzt auch darauf verzichten, die zur Wasserstoffmolekülbindung gehörigen quantenmechanischen Rechnungen zu skizzieren, da sie uns doch nichts wesentlich Neues lehren. Wir beginnen daher sofort mit der physikalischen Diskussion des Problems. Beim Wasserstoffmolekül haben wir es wie beim neutralen Heliumatom mit einem Zweielektronenproblem zu tun. Die Eigenfunktion, die für das Verhalten des Wasserstoffmoleküls maßgebend ist, muß daher (wegen der symmetrischen Wechselwirkungsenergie zwischen den beiden Elektronen) wieder symmetrisch bzw. antisymmetrisch in den Elektronenkoordinaten sein (sie ist auch symmetrisch bzw. antisymmetrisch bezüglich der beiden Kerne a und b). Die Rechnung zeigt, daß diesmal (bei konstantem Kernabstand R) — im Gegensatz zum Heliumatom — im *antisymmetrischen* Zustand die Energie ein Maximum besitzt. Der symmetrische Zustand führt zur Wasserstoffmolekülbildung, da nur bei ihm die Energie als Funktion vom Kernabstand R ein Minimum durchläuft. Um dies qualitativ zu verstehen, betrachten wir die Ladungswolke eines Elektrons im symmetrischen und im antisymmetrischen Zustand. Die Rechnung ergibt hier qualitativ dieselbe Dichteverteilung wie beim symmetrischen und antisymmetrischen Zustand bezüglich der beiden Kerne des Wasserstoffmolekülions. Daraus können wir nach unseren früheren Betrachtungen sofort schließen, daß die kinetische Energie der beiden Elektronen im symmetrischen Zustand viel kleiner ist als im antisymmetrischen Zustand. Außerdem ergibt sich aus denselben Argumenten wie beim Wasserstoffmolekülion, daß im symmetrischen Zustand bei Verkleinerung des Kernabstandes R die kinetische Energie der Elektronen stark abnimmt, solange R ziemlich größer als der Durchmesser des Wasserstoffmoleküls ist. Auch hier wird die Abnahme der kinetischen Energie durch den Tunneleffekt bedingt. Weiter kann man analog zum Wasserstoffmolekülion erkennen, daß die Verkleinerung des Kernabstandes R zunächst eine Vergrößerung der *Coulomb*schen Wechselwirkungsenergie der beiden Elektronen mit den Kernen mit sich bringt. Auch die *Coulomb*sche Wechselwirkungsenergie zwischen den beiden Elektronen wird bei

---

elektrische Potential bestimmen. Es ist gegeben durch $\int \psi^*(\mathfrak{r}) \left\{ -\frac{e^2}{|\mathfrak{r}_a|} + \right.$ $\left. + \frac{e^2}{R} \right\} \psi(\mathfrak{r})\, d\mathfrak{r}$ $(|\mathfrak{r}_a| = |\mathfrak{r} \cdot \mathfrak{R}|;\ |\mathfrak{R}| = R)$. $\mathrm{grad}_{\mathfrak{R}} \int \psi^*(\mathfrak{r}) \left\{ -\frac{e^2}{|\mathfrak{r}_a|} + \frac{e^2}{R} \right\} \psi(\mathfrak{r})\, d\mathfrak{r}$ gibt dann die am Kern a angreifende mittlere elektrische Kraft an.

abnehmendem Kernabstand zunehmen, da sich dabei die Elektronen im Mittel einander nähern. Zudem wissen wir schon aus den Überlegungen beim Heliumatom, daß im symmetrischen Zustand die gegenseitige *Coulomb*sche Wechselwirkungsenergie der beiden Elektronen größer ist als im antisymmetrischen Zustand. Aus all diesem erkennen wir, daß die Anziehung zweier Wasserstoffatome im symmetrischen Zustand energetisch dadurch zustande kommt, daß analog zum Wasserstoffmolekülion die durch den Tunneleffekt bedingte Abnahme der kinetischen Energie der beiden Elektronen bei Annäherung der beiden Kerne die Zunahme der einzelnen *Coulomb*schen Energien überwiegt.

Betrachten wir wie beim Wasserstoffmolekülion die an den Kernen angreifenden Kräfte und nicht die Energien, so können wir wieder direkt erkennen, daß der symmetrische Zustand zur Anziehung führt. Denn auch hier halten sich die beiden Elektronen durchschnittlich häufiger zwischen den beiden Kernen als an der Außenseite der Kerne auf. Daher üben die Elektronen im Mittel eine nach innen gerichtete Anziehungskraft auf die Kerne aus, die für $R > R_{\min}$ die Abstoßung der beiden Kerne überwiegt. Im antisymmetrischen Zustand ist es wieder gerade umgekehrt. Daher ergibt sich hier im Mittel eine Abstoßung der beiden Kerne. Es sei aber ausdrücklich noch einmal darauf hingewiesen, daß sämtliche an den Kernen angreifenden Kräfte rein elektrischer Natur sind.

Zusammenfassung.

An den hier gebrachten Beispielen wurde erläutert, daß sämtliche bei Mehrelektronenproblemen auftretenden Kräfte rein elektrischer Natur sind (auf den allgemeinen quantitativen Beweis, der sich leicht durchführen läßt, haben wir hier verzichtet). Es sei hier nochmals betont, daß die in der Literatur häufig verbreitete Deutung der Austauschkräfte als „rein quantenmechanische" Kräfte zu Mißverständnissen führen kann. Wie hier gezeigt wurde, wird das Auftreten dieser Kräfte im wesentlichen dadurch bedingt, daß die Elektronen sich im Atom bzw. Molekül nicht unabhängig voneinander bewegen. Nur die Ladungsverteilung, die zu diesen Kräften führt, kann nicht klassisch berechnet werden, sondern folgt aus der Quantenmechanik[9]. Wie wir gesehen haben, spielen hier Tunneleffekt und Unterscheidbarkeit der Elektronen eine wesentliche Rolle, Erscheinungen, die sich auch nicht näherungsweise im Rahmen der *Bohr-Sommerfeld*schen Theorie beschreiben lassen.

[9] Bei *Viel*elektronenproblemen werden außerdem durch das *Pauli*-Prinzip (Gesamteigenfunktion der Elektronen antisymmetrisch) die möglichen Ladungsverteilungen stark eingeschränkt. Der Schalenaufbau der Atomhülle ist dafür ein Beispiel.

Über die Oxydation von Phenolen mit Diacylperoxyden. II.

(Über eine einfache Synthese von o- und p-Oxyphenylessigsäuren bzw. Iso-cumaranonen.)

Von

F. Wessely und E. Schinzel.

Aus dem II. Chemischen Laboratorium der Universität Wien.

(Eingelangt am 1. Juli 1953. Vorgelegt in der Sitzung am 8. Oktober 1953.)

Es wird die Einwirkung von Diacylperoxyden, insbesondere Diacetylperoxyd auf o-, p-, m-Kresol und 2,4-Dimethylphenol in Eisessig beschrieben. Die erhaltenen phenolischen Reaktionsprodukte (Brenzcatechin- und Hydrochinonderivate) lassen sich durch einen radikalischen Reaktionsmechanismus zwanglos erklären. Dasselbe gilt für die Bildung der sauren Reaktionsprodukte vom Typus substituierter Oxyphenylessigsäuren bzw. Iso-cumaranone, die zum Teil in präparativ brauchbaren Ausbeuten entstehen.

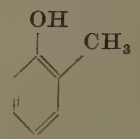
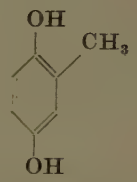
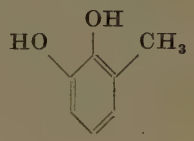
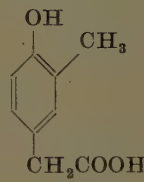
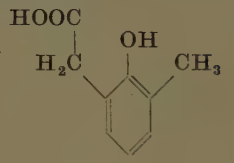
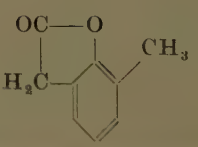
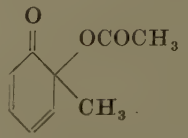
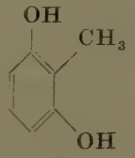
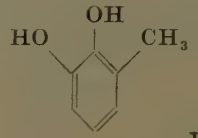
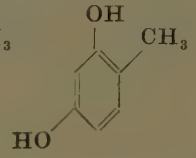
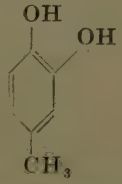
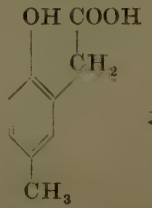
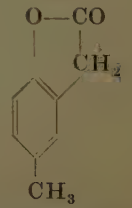
Ferner wird die Umlagerung von methylsubstituierten o- bzw. p-Chinolacetaten durch Erhitzen in Eisessig untersucht. Die hierbei erhaltenen phenolischen Reaktionsprodukte werden den Einwirkungsprodukten von Diacetylperoxyd auf die entsprechenden Phenole gegenübergestellt. Dies erlaubt Rückschlüsse auf die intermediäre Bildung von Chinolacetaten bei der Oxydation von Phenolen mit Diacylperoxyden.

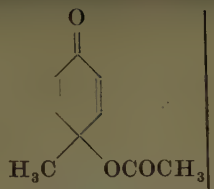
In einer kürzlich erschienenen Arbeit[1] haben wir die Einwirkung von Diacetyl- und Dibenzoylperoxyd auf Mesitol untersucht. Wir erhielten je nach dem Lösungsmittel, in dem die Umsetzung vorgenommen wurde, eine Reihe verschiedener Reaktionsprodukte, die sich zum Teil zwanglos durch einen radikalischen Mechanismus erklären lassen.

Im folgenden teilen wir die Ergebnisse von Versuchen mit, bei welchen wir *Diacetylperoxyd* vorwiegend in Eisessiglösung auf *o-Kresol* (I), *p-Kresol* (II), *m-Kresol* (III) und *2,4-Dimethylphenol* (IV) einwirken

[1] *F. Wessely* und *E. Schinzel*, Mh. Chem. **84**, 425 (1953).

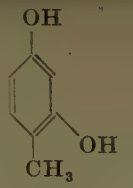
Tabelle 1.

Ausgangsmaterial	Reaktion	Reaktionsprodukte	
		Phenole	Säuren
 o-Kresol I	$(CH_3COO)_2$ in Eisessig	 Toluhydrochinon Ia (H)*  Iso-homobrenzcatechin Ib (N)*	 4-Oxy-3-methyl-phenylessigsäure Id  Ic ⇅  7-Methyl-isocumaranon Ic
 2-Methyl-o-chinolacetat I′	Kochen in Eisessig	 2,6-Dioxy-toluol I′a (H)  Ib (N)  4-Methylresorcin I′b (N)	
p-Kresol	$(CH_3COO)_2$ in Eisessig	 Homobrenzcatechin IIa	 IIb ⇄  5-Methyl-

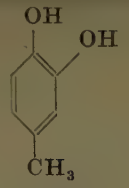


4-Methyl-p-chinolacetat
II′

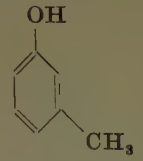
Kochen in Eisessig



I′b (H)

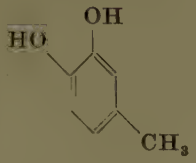


IIa (N)

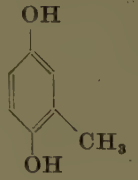


III

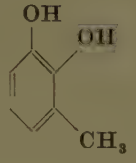
$(CH_3COO)_2$ in Eisessig



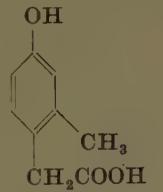
IIa (H)



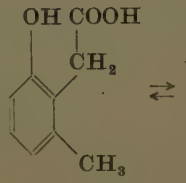
Ia (N)



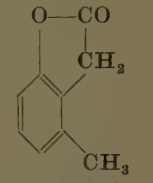
Ib (N)



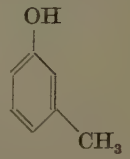
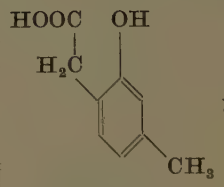
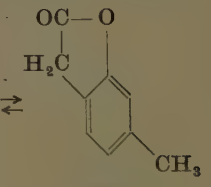
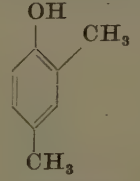
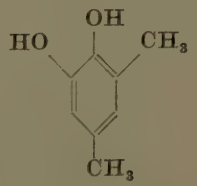
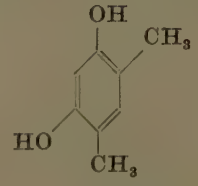
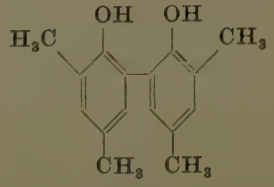
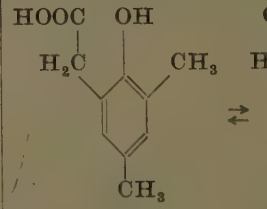
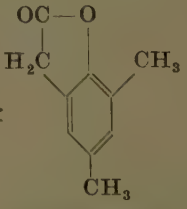
4-Oxy-2-methyl-phenylessigsäure
IIIa



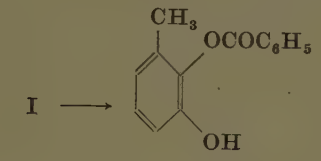
IIIc

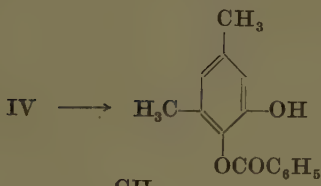


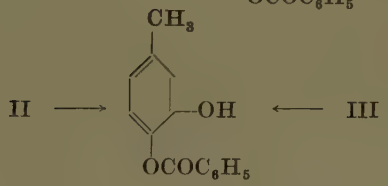
4-Methyl-isocumaranon
IIId

Ausgangsmaterial	Reaktion	Reaktionsprodukt	
		Phenole	Säuren
 Forts. v. S. 971	$(CH_3COO)_2$ in Eisessig →		 IIIb ⇄  6-Methyl-isocumaranon IIIe
Vom m-Kresol ist kein Chinolacetat bekannt.			
 2,4-Dimethylphenol IV	$(CH_3COO)_2$ in Eisessig →	 IVa (H)  IVb (N)  IVc	 IVd ⇄  5,7-Dimethyl-isocumaranon IVe

ließen. Diese Phenole haben schon *St. L. Cosgrove* und *W. A. Waters*[2] bezüglich ihrer Reaktion mit Dibenzoylperoxyd in Chloroform untersucht und dabei, wie die untenstehende Übersicht zeigt, die Monobenzoate von Brenzcatechinderivaten erhalten:



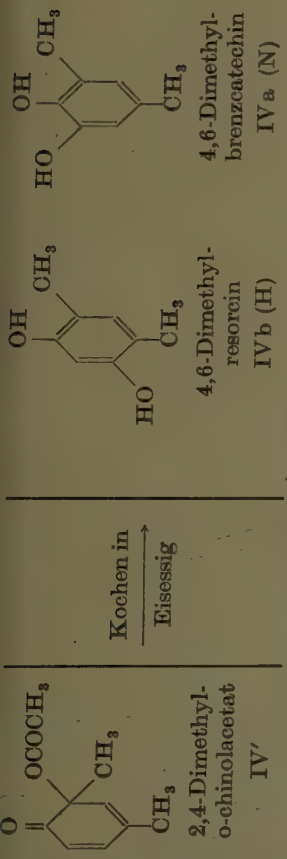




Die genannten Phenole wurden von uns gewählt, weil wir uns dafür interessierten, welchen Einfluß die Veränderung der Zahl und Stellung der Methylgruppen auf die Reaktion ausübt. Im besonderen prüften wir die Frage, ob nicht neben den von *Waters* erhaltenen Brenzcatechinderivaten aus geeigneten Phenolen die nach dem Reaktionsmechanismus (Tabelle 2) zu erwartenden Hydrochinonerivate aufzufinden wären.

In der Tabelle 1 (S. 970—973) sind die Reaktionsprodukte angeführt, die von uns nach der Verseifung der primär entstandenen Acetate erhalten wurden.

Wie ein Vergleich zwischen den von



* H = Hauptmenge, N = Nebenmenge.

[2] J. Chem. Soc. London **1949**, 3189.

Waters und uns erhaltenen Reaktionsprodukten zeigt, finden wir tatsächlich neben den Brenzcatechinderivaten aus I, II, III auch solche des Hydrochinons (aus I und III) und aus IV auch ein Derivat des Resorcins. Es entstehen alle Brenzcatechin- und Hydrochinonderivate, die nach dem weiter unten (Tabelle 2) angegebenen radikalischen Mechanismus zu erwarten sind. Dieser läßt auch ohne Schwierigkeiten die Bildung der *sauren Reaktionsprodukte* vom Typus *substituierter Phenylessigsäuren* erwarten, die verständlicherweise von *Waters* nicht erhalten werden konnten. Die Einwirkung von Diacetylperoxyd auf geeignete Phenole stellt auch eine präparativ brauchbare, einfache Methode zur Darstellung dieser substituierten Phenylessigsäuren bzw. Iso-cumaranone dar.

Es besteht aber bei der Bildung der phenolischen Reaktionsprodukte *kein Unterschied* zwischen *Diacetyl- und Dibenzoylperoxyd*, denn auch mit letzterem entstehen in $CHCl_3$, wie wir uns am m-Kresol überzeugt haben, neben dem von *Waters* und Mitarbeiter beschriebenen Brenzcatechinderivat noch die zwei Phenole Ia und Ib (Hydrochinon- bzw. Brenzcatechinderivat), die nach dem Reaktionsmechanismus zu erwarten sind.

Im allgemeinen wurde nach dem Umsatz des Phenols mit Diacetylperoxyd im angegebenen Lösungsmittel das Reaktionsprodukt in zwei Fraktionen, in einen a) $NaHCO_3$-löslichen (Säurefraktion) und b) $NaHCO_3$-unlöslichen Teil (Phenolfraktion) aufgeteilt und diese beiden getrennt untersucht. Die Aufarbeitung wird im exper. Teil näher beschrieben. Zur *Charakterisierung der Phenole*, die teilweise nur in kleinen Mengen entstehen, bedienten wir uns mit großem Vorteil der *Papierchromatographie*. Die Phenole fallen *zunächst als Monoacetate* an. Mit deren Reinigung und Konstitutionsbestimmung haben wir uns im allgemeinen nicht befaßt, sondern sie wurden sofort durch Säuren zu den *freien Phenolen verseift*.

1. o-Kresol (I) in Eisessig.

Säurefraktion: Wir fanden die beiden Säuren Ic und Id, deren Konstitution sichergestellt wurde: für Ic durch den Vergleich des Lactons von Ic, dem 7-Methyl-isocumaranon Ie mit einem synthetischen Präparat[3], für Id durch Oxydation des Methyläthers mit $KMnO_4$ zur 4-Methoxy-isophthalsäure. Ic haben wir bei der Aufarbeitung der Fraktion a, die wir durch Destillation durchgeführt haben, als Lacton Ie erhalten.

Phenolfraktion: Neben unangegriffenem I konnten wir Ia kristallisiert erhalten, es war nach Schmp. und Mischschmp. mit *Toluhydrochinon* identisch. Ib wurde nicht rein dargestellt, sondern durch seinen R_f-Wert bei der Papierchromatographie mit *Iso-homobrenzcatechin* identifiziert.

2. p-Kresol (II) in Eisessig.

Säurefraktion: Sie entsteht in einer größeren Menge, wenn die Oxydation in einer verdünnteren Lösung durchgeführt wird. Das gleiche haben wir auch beim o-Kresol, m-Kresol und 2,4-Dimethylphenol beobachtet. Wir konnten bei einem Ansatz mit p-Kresol 44% des Ausgangsmaterials als Säuren gewinnen, die allerdings bei der Destillation bei 0,5 Torr in nur 17% des Ausgangsmaterials — der Großteil zersetzt sich bei der Destillation — einen bei 73° schmelzenden Stoff IIc lieferte, für den die Molekularformel $C_9H_8O_2$ festgestellt wurde. Die Verbindung besitzt Lactoncharakter; die entsprechende Oxysäure IIb zeigte einen Schmp. von 126°. IIc erwies sich als identisch mit dem *5-Methyl-isocumaranon*, das auf einem anderen Wege kürzlich von *Aubert, Augdahl* und *Berner*[3] synthetisiert wurde. Die entsprechende Oxysäure IIb ist von den gleichen Autoren mit einem Schmp. von 123,5° beschrieben worden. Wir haben außerdem IIb durch Methylierung mit Dimethylsulfat in die 2-Methoxy-5-methyl-phenylessigsäure übergeführt und diese mit $KMnO_4$ zur 4-Methoxy-isophthalsäure oxydiert. IIc entsteht erst bei der Destillation des Säuregemisches, da sich aus diesem durch geeignete Aufarbeitung direkt IIb isolieren ließ.

Phenolfraktion: Neben unverändertem p-Kresol konnten wir nur *Homobrenzcatechin* (IIa) in Substanz fassen. Aber auch die papierchromatographische Untersuchung gab keinen Anhaltspunkt für das Vorliegen noch anderer Phenole.

3. m-Kresol (III) in Eisessig.

Säurefraktion: Wir fanden eine nicht laktonisierbare Säure $C_9H_{10}O_3$ vom Schmp. 145,5°. Sie besitzt die Konstitution IIIa, denn $KMnO_4$-Oxydation ihres Methyläthers lieferte 4-Methoxy-isophthalsäure und 4-Methoxy-2-methyl-benzoesäure. Daneben erhielten wir ein uneinheitliches Produkt, dessen Analyse auf die Summenformel $C_9H_8O_2$ stimmende Werte lieferte und das wir für ein Gemisch aus IIId und IIIe halten (vgl. exper. Teil, S. 985). IIIe konnte durch Umkristallisieren rein erhalten werden (Schmp. 71°). Es erwies sich mit dem nach *Aubert, Augdahl* und *Berner*[3] dargestellten 6-Methyl-isocumaranon als identisch.

Phenolfraktion: Neben unangegriffenem m-Kresol wurde ein Phenolgemisch erhalten, dessen papierchromatographische Untersuchung (Tabelle 5) das Vorliegen der drei isomeren Dioxytoluole IIa (Hauptmenge), Ia und Ib (Nebenmengen) zeigte.

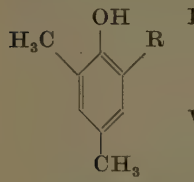
---

[3] *O. Aubert, E. Augdahl* und *E. Berner*, Acta Chem. Scand. **6**, 433 (1952). Wir danken Herrn Prof. Dr. *Endre Berner* bestens für die Überlassung dieses und anderer Vergleichspräparate.

4. 2,4-Dimethylphenol (IV).

A. In Eisessig.

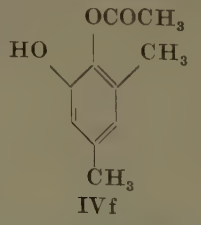
Säurefraktion: Deren Menge ist geringer als beim o-, p- und m-Kresol und betrug bei einer Konzentration von 0,1 Mol Phenol in 200 ml Eisessig 14% des Ausgangsmaterials. Bei der Destillation dieses Produktes erhielten wir neben nichtdestillierbaren Stoffen eine schwach gelb gefärbte Verbindung vom Schmp. 122° und der Molekularformel $C_{10}H_{10}O_2$. Sie ist in der Wärme in NaOH löslich; Säurezusatz fällt die Carbonsäure IVd vom Schmp. 106°, die bei der Destillation wieder in das Lacton vom Schmp. 122° zurückverwandelt wird. Diesem kommt die Konstitution IVe eines *5,7-Dimethyl-isocumaranons* zu, denn eine Verbindung, die nach *Aubert, Augdahl* und *Berner*[3] aus 2,4-Dimethyl-phenol auf dem durch die Formelreihe IV-V-VI-IVd-IVe wiedergegebenen Wege dargestellt worden war, erwies sich nach Schmp. und Mischschmp. als identisch mit der bei der Einwirkung von Diacetylperoxyd erhaltenen Verbindung vom Schmp. 122°.



IV: R = H
V: R = CHO
VI: R = —CH(OH)—CN

IV —(Reimer-Tiemann)→ V → VI —(HJ)→ IVd → IVe

Phenolfraktion: Sie wurde durch Destillation aufgearbeitet. Neben unverändertem 2,4-Dimethylphenol gewannen wir bei der Fortsetzung der Destillation zwei Fraktionen (vgl. exper. Teil, S. 988). Die Untersuchung der 1. Fraktion lieferte ein Phenol der Formel $C_{10}H_{12}O_3$ vom Schmp. 97°, das eine Acetylgruppe enthält und bei der Verseifung *4,6-Dimethylbrenzcatechin* IVa lieferte. Durch Methylierung der Verbindung $C_{10}H_{12}O_3$ mit Diazomethan und nachträgliche saure Entacetylierung wurde ein Monomethyläther des 4,6-Dimethylbrenzcatechins erhalten, der bei 32,5° schmolz und sich auch durch den Mischschmp. mit dem von *Waters* dargestellten und in der Konstitution gesicherten *1-Oxy-2-methoxy-4,6-dimethylbenzol*[4] identisch erwies. Unserer Verbindung $C_{10}H_{12}O_3$ kommt also die Konstitution IVf zu.



IVf

[4] Wir danken Herrn Prof. *Waters* bestens für die Überlassung des Vergleichspräparats.

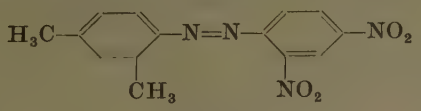
Die papierchromatographische Untersuchung des sauren Verseifungsproduktes der 1. Fraktion (vgl. exper. Teil, S. 989) zeigte aber, daß außer dem 4,6-Dimethylbrenzcatechin IVa auch noch ein Phenol enthalten ist, dessen R_f-Wert mit dem des *1,3-Dioxy-4,6-dimethylbenzols* übereinstimmt. Außer diesem ist noch ein drittes Phenol im Papierchromatogramm nachzuweisen, über dessen Natur wir aber noch keine Angaben machen können.

Aus der 2. Fraktion konnte ein Stoff vom Schmp. 136° mit der Molekularformel $C_{16}H_{18}O_2$ IVc erhalten werden, der ein kristallisiertes Diacetylprodukt vom Schmp. 107° lieferte. Die fragliche Verbindung besitzt die angegebene Konstitution eines *2,2'-Dioxy-3,3',5,5'-tetramethyldiphenyls* IVc, da eine Mischprobe mit der von *H. Erdtman*[5] dargestellten Substanz keine Depression ergab. In Übereinstimmung mit *Fichter* und *Meyer*[6] wurde bei der Methylierung mit Dimethylsulfat nur ein Monomethyläther erhalten.

B. In Tetrachlorkohlenstoff.

Bei diesem Versuch haben wir nur die phenolischen Produkte untersucht. Wir konnten in reiner Form die *Verbindungen IVc und f* erhalten. Daneben fielen auch *halogenhaltige Produkte* an, deren Kristallisation uns aber nicht gelang. Allem Anschein nach sind aber Stoffe in dem Reaktionsgemisch enthalten, die einen *Trichlormethylrest* enthalten und vielleicht eine ähnliche Konstitution besitzen wie das aus Mesitol erhaltene 4^1-Trichlormethyl-mesitol.[1]

Außerdem fanden wir einen Hinweis dafür, daß auch das *2,4-Dimethyl-o-chinolacetat IV'* in dem Reaktionsprodukt enthalten ist. Denn es ließ sich aus einer bestimmten Fraktion mit 2,4-Dinitro-phenylhydrazin ein rotbrauner, kristallisierter Niederschlag erhalten, der aus Eisessig umgelöst bei 209° schmolz. Dieselbe Verbindung erhielten wir aus dem 2,4-Dimethyl-o-chinolacetat durch Umsatz mit 2,4-Dinitrophenylhydrazin. Es kommt ihr nach der Analyse die folgende Konstitution IVg zu:



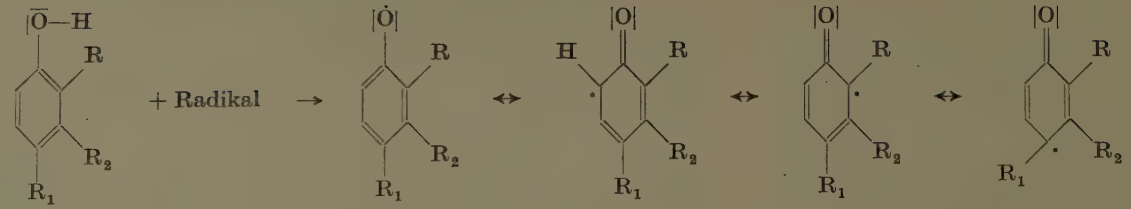
IVg

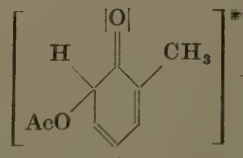
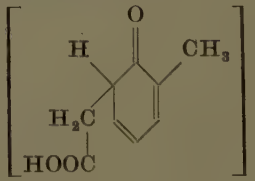
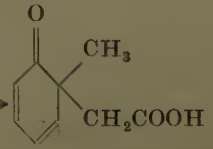
Wenn wir den Mechanismus der Bildung der erhaltenen Reaktionsprodukte diskutieren, so kommt wohl allein ein radikalischer in Betracht, wie ihn schon *Waters*[2] für die Bildung der Monobenzoate der Brenz-

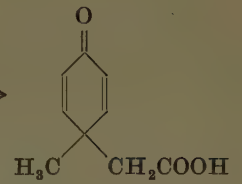
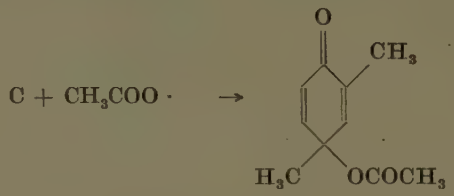
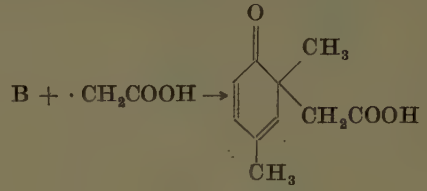
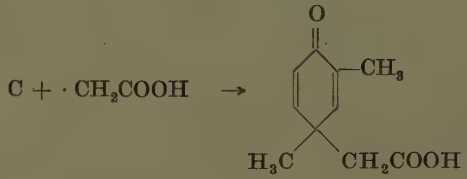
[5] Svensk Kem. Tidskr. 47, 223 (1935). Für die Überlassung eines Vergleichspräparats danken wir Herrn Prof. Dr. *H. Erdtman* bestens.

[6] Helv. Chim. Acta 8, 77 (1924).

Tabelle 2.



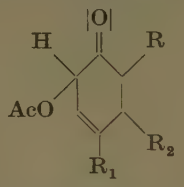
Phenole	Phenolische Reaktionsprodukte	Saure Reaktionsprodukte
I $R = CH_3$ $R_1 = H$ $R_2 = H$	$A + CH_3COO\cdot \rightarrow$  Prototropie / Verseifung $\rightarrow$ *Ib* Rkt. 1	$A + \cdot CH_2COOH \rightarrow$  $\rightarrow$ *Ic* Rkt. 3
	$C + CH_3COO\cdot \rightarrow$ *Ia* Reaktion 1	$C + \cdot CH_2COOH \rightarrow$ *Id* Rkt. 3
	$B + CH_3COO\cdot \rightarrow$ I′ Reaktion 2	$B + \cdot CH_2COOH \rightarrow$ 

II R = H $R_1 = CH_3$ $R_2 = H$	A + $CH_3COO\cdot \rightarrow$ *IIa* Reaktion 1 oder B C + $CH_3COO\cdot \rightarrow$ II′ Reaktion 2	A + $\cdot CH_2COOH \rightarrow$ *IIb* Rkt. 3 oder B C + $\cdot CH_2COOH \rightarrow$ 
III R = H $R_1 = H$ $R_2 = CH_3$	A + $CH_3COO\cdot \rightarrow$ *IIa* Reaktion 1 B + $CH_3COO\cdot \rightarrow$ *Ib* Reaktion 1 C + $CH_3COO\cdot \rightarrow$ *Ia* Reaktion 1	A + $\cdot CH_2COOH \rightarrow$ *IIIb* Rkt. 3 B + $\cdot CH_2COOH \rightarrow$ *IIIc* Rkt. 3 C + $\cdot CH_2COOH \rightarrow$ *IIIa* Rkt. 3
IV R = CH_3 $R_1 = CH_3$ $R_2 = H$	A + $CH_3COO\cdot \rightarrow$ *IVa* Reaktion 1 B + $CH_2COO\cdot \rightarrow$ IV′ Reaktion 2 C + $CH_3COO\cdot \rightarrow$  A + A → *IVc*	A + $\cdot CH_2COOH \rightarrow$ *IVd* Rkt. 3 B + $\cdot CH_2COOH \rightarrow$  C + $\cdot CH_2COOH \rightarrow$ 

* Der Kürze wegen schreiben wir im folgenden das nicht isolierte Zwischenprodukt nicht mehr auf.

catechinderivate aus dem o-, p-, m-Kresol und dem 2,4-Dimethylphenol aufgestellt hat. Nur ist zu bedenken, daß auch die Bildung von in Stellung 2 bzw. 4 alkylsubstituierten o- oder p-Chinolacetaten durch einen radikalischen Mechanismus möglich erscheint. In Tabelle 2 sind der vorgeschlagene Reaktionsmechanismus, die nach ihm aus den einzelnen Phenolen zu erwartenden und die tatsächlich erhaltenen Produkte (kursiv bezeichnet) zusammengestellt.

Durch eine primäre Radikaloxydation der Phenole entsteht ein mesomeriefähiges Radikal, vgl. die mesomeren Strukturen A, B und C, an die nach *Reaktion 1* Addition des Acetoxylradikals unter Bildung instabiler Chinolverbindungen vom Typus



eintritt, die durch Prototropie in die Monoacetate der betreffenden Phenole übergehen. Durch Addition des Acetoxylradikals können sich aber auch nach *Reaktion 2* die in Stellung 2 bzw. 4 alkylsubstituierten, stabilen Acetate von o- bzw. p-Chinolen bilden und endlich durch Addition des Essigsäureradikals $\cdot CH_2COOH$ nach *Reaktion 3* die substituierten o- bzw. p-Oxy-phenyl-essigsäuren entstehen. Durch welches Radikal das Phenol primär oxydiert oder die Bildung des Essigsäureradikals $\cdot CH_2COOH$ bewirkt wird, ist von uns nicht entschieden worden.

Erwähnenswert ist noch der Befund, daß unter den sauren Produkten keine Bernsteinsäure auftritt, die sich sonst aus Essigsäure und Diacetylperoxyd leicht bildet[7].

Schon der Zusatz kleiner Mengen von m-Kresol zu einer Lösung von Diacetylperoxyd in Eisessig setzt unter den von uns angewandten Reaktionsbedingungen die Ausbeute an Bernsteinsäure stark herab, wie die folgende Tabelle zeigt. Außerdem wird die Zersetzungsgeschwindigkeit des Diacetylperoxyds durch den Zusatz des Phenols erhöht.

Diacetylperoxyd		Eisessig	Bernsteinsäure	m-Kresol		Temp.	Zeit
g	Mole	ml	g	g	Mole*	°C	Std.
5,6	0,047	100	1,2	0	0	72—73	21
6,3	0,053	115	0,5	0,6	0,1	72—73	23

Wenn wir auch für diese exper. Tatsache keine präzise Erklärung geben können, so ist danach das Fehlen der Bernsteinsäure bei unseren Oxydationsversuchen der Phenole in Eisessig nicht mehr überraschend.

[7] *M. S. Kharasch* und *M. T. Gladstone*, J. Amer. Chem. Soc. **65**, 1 (1943).

* Bezogen auf eingesetztes Diacetylperoxyd.

Die Tatsache, daß wir alle Phenole und Phenylessigsäuren erhalten haben, die nach dem aufgestellten Reaktionsmechanismus zu erwarten waren, ist eine Stütze für diesen.

Außer bei der Umsetzung von IV in CCl_4 haben wir keinen direkten Beweis für die Bildung von Chinolacetaten I′, II′, IV′ erhalten. Solche könnten sich aber doch bilden, aber nicht isolierbar sein, da sie, wie eigene Versuche ergaben, beim Erhitzen in Eisessig, also unter den angewandten Reaktionsbedingungen, Umlagerungen zu einigen der Phenole erleiden können, wie sie direkt durch die Reaktion 1 entstehen. Diese von uns aus den einzelnen Chinolacetaten (I′, II′, IV′) erhaltenen Stoffe sind ebenfalls in Tabelle 1 angeführt, um einen Vergleich der Reaktionsprodukte der beiden Umsetzungsreihen zu ermöglichen. Aus dieser Gegenüberstellung kann man einerseits einen indirekten Beweis für eine intermediäre Bildung von Chinolacetaten führen, andererseits für bestimmte, beim Umsatz mit Diacetylperoxyd entstandene Phenole ihre Bildung durch Umlagerung von Chinolacetaten ausschließen. Für diese ist dann mit Sicherheit eine direkte Bildung aus den Phenolen nach Reaktion 1 durch Einwirkung des Diacetylperoxyds anzunehmen.

Geht man nun die einzelnen Phenole durch, so ergibt sich für den Umsatz mit Diacetylperoxyd folgendes:

Beim o-Kresol I kann kein Chinolacetat primäres Reaktionsprodukt sein oder auch nur als Nebenprodukt entstehen, denn sonst müßten wir unter den phenolischen Stoffen, die wir aus o-Kresol und Diacetylperoxyd erhalten haben, auch I′a und I′b finden.

Das gleiche gilt für p-Kresol (II), denn es fehlt das Phenol I′b, das bei der Umlagerung des Chinolacetats II′ entsteht. Beim o- und p-Kresol laufen also nur die Reaktionen 1 und 3 ab. Vom m-Kresol ist ein Chinol überhaupt nicht bekannt.

Beim 2,4-Dimethylphenol (IV) aber finden wir bei der direkten Einwirkung von Diacetylperoxyd als Nebenprodukt das Resorcinderivat IVb, dessen Bildung nach dem vorgeschlagenen Reaktionsmechanismus (Reaktion 1 der Tabelle 2) unmöglich ist, sondern nur durch eine sekundäre Umlagerung des Chinolacetats IV′ entstehen kann. Beim 2,4-Dimethylphenol erhebt sich somit überhaupt die Frage, ob nicht auch das Phenol IVa aus dem Chinolacetat IV′ entsteht. Gegen diese Annahme spricht die Tatsache, daß bei der Einwirkung von Diacetylperoxyd auf IV das Phenol IVa in der Hauptmenge entsteht, während es bei der Umlagerung des Chinolacetats IV′ nur als Nebenprodukt gebildet wird. Außerdem entsteht IVa auch bei der Einwirkung von Diacetylperoxyd auf IV in CCl_4. In diesem Lösungsmittel tritt aber eine Umlagerung des Chinolacetats IV′ nicht ein.

Wir müssen also annehmen, daß beim 2,4-Dimethylphenol in Eisessig zwei Reaktionen nebeneinander ablaufen, nämlich die Reaktion 1

und 2. Damit stimmt auch ein experimenteller Befund überein: Nur beim 2,4-Dimethylphenol ist es uns gelungen, Anzeichen für die Bildung des Chinolacetats IV′ zu finden, worauf wir früher bei der Beschreibung des Umsatzes dieses Phenols mit Diacetylperoxyd in CCl_4 hingewiesen haben. Das Entstehen des Phenols IVc erklärt sich durch eine Dimerisation des Radikals A, wobei es nur auffällig ist, daß wir ein derartiges Diphenylderivat aus keinem anderen Phenol erhalten haben.

Eine Erörterung erforderte noch der Mechanismus der Umlagerung der Chinolacetate. Wir hoffen, bald darüber berichten zu können.

Experimenteller Teil.

(E. Schinzel.)

Ausgangsmaterialien: Als Phenole wurden reinste Handelspräparate verwendet. Über die Darstellung der Peroxyde und die Reinigung der Lösungsmittel wurde schon in der ersten Mitteilung[1] berichtet.

Durchführung der Phenoloxydation mit Diacylperoxyden.

A. Allgemeines.

Eine bestimmte Menge Phenol wurde in der angegebenen Menge Lösungsmittel, in der 1 Mol der Diacylperoxyde (bezogen auf das angewandte Phenol) gelöst war, verschiedene Zeiten lang auf Temperaturen zwischen 62 bis 77° erhitzt. Nach Beendigung der Reaktion war in den meisten Fällen kein Diacylperoxyd mehr vorhanden. Nach dem Abdampfen des Eisessigs haben wir in Äther aufgenommen und diesen mit gesättigter $NaHCO_3$-Lösung ausgeschüttelt. Wir erhielten so 2 Fraktionen: a) die $NaHCO_3$-löslichen Reaktionsprodukte (Säurefraktion) und b) die $NaHCO_3$-unlöslichen Stoffe (Phenolfraktion).

Zur weiteren Aufarbeitung von a und b wurde im Vak. destilliert. Dabei wandeln sich alle in a enthaltenen o-Oxy-phenylessigsäuren zum größten Teil in ihre Lactone um, die von den freien Säuren durch $NaHCO_3$ getrennt werden konnten.

Die in der Fraktion b enthaltenen Monoacetate der Phenole wurden in den meisten Fällen nicht isoliert, sondern sofort mit einer Mischung von 1 Teil Salzsäure (d = 1,09) und 1 Teil Methanol in der Hitze verseift. Nach dem Abdampfen der Lösungsmittel haben wir die in größerer Menge vorliegenden Phenole in Substanz isoliert. Zur Erfassung der Nebenprodukte wurde die *Papierchromatographie* (absteigende Art) verwendet.

Dazu benützten wir *Schleicher-Schüll*-Papier 2043a oder b (rauh). Als bewegliche Phase diente die obere Schicht eines Benzol-Eisessig-Wassergemisches (50 Tl. : 10 Tl. : 40 Tl.). Nach dem Trocknen wurde das Papier mit einer wäßr.-alkohol. Lösung diazotierter Sulfanilsäure besprüht und mit NH_3 geräuchert[8]. Es wurden zur eindeutigen Charakterisierung neben dem erhaltenen Phenolgemisch auf dem gleichen Papier auch die zu erwartenden Phenole aufgetragen und chromatographiert. Denn es zeigte sich die R_f-Werte der Dioxybenzolderivate, die in den bei den einzelnen Versuchen angeführten Tabellen zahlenmäßig angegeben sind, sehr abhängig von der Papiersorte, Temperatur und der Dauer der Sättigung.

[8] *R. A. Evans, W. H. Parr* und *W. C. Evans*, Nature **164**, 674 (1949).

Die Mengenangaben in den einzelnen Tabellen sind auf Grund der Fleckengrößen geschätzt.

B. Spezielles.

1. o-Kresol.

5,90 g o-Kresol (= 0,54 Mole), 6,43 g Diacetylperoxyd (= 0,54 Mole), 50 ml Eisessig, 16 Stdn. auf 72 bis 73° erhitzt.

Säurefraktion: Während bei dem oben beschriebenen Ansatz nur 1,45 g eines rohen Säuregemisches gewonnen werden konnten (davon sind nur 0,12 g destillabel), lieferte die Anwendung einer größeren Lösungsmittelmenge eine wesentlich bessere Ausbeute an Säure.

So wurden aus 7,50 g o-Kresol (= 0,69 Mole) und 8,20 g Diacetylperoxyd (0,69 Mole) in 165 ml Eisessig nach 21stünd. Erhitzen auf 72 bis 73° 3,20 g eines rohen Säuregemisches erhalten, das bei der Destillation bei 0,1 Torr und 150 bis 210° 0,80 g eines gelben, teilweise kristallisierenden Öls lieferte. Dieses Öl haben wir noch 2mal destilliert, in Äther aufgenommen und mit gesättigter $NaHCO_3$-Lösung ausgeschüttelt. In der Ätherlösung verblieben 0,15 g einer kristallisierten Substanz, die nach mehrmaligem Umlösen aus Äther-Petroläther und Sublimation einen Schmp. von 96° zeigte (Sintern ab 95°). Der Mischschmp. mit dem von *Aubert, Augdahl* und *Berner*[3] dargestellten *7-Methyl-isocumaranon Ie* vom Schmp. 98° ergab die Identität der beiden Verbindungen.

Durch Extraktion der angesäuerten Bikarbonatlösung mit Äther wurden 0,65 g einer kristallisierten Säure erhalten, die nach mehrfachem Umlösen aus Benzol bei 110° schmolz (Sintern ab 106°).

$C_9H_{10}O_3$. Ber. C 65,03, H 6,07, Äquiv.-Gew. 166.
Gef. C 64,88, H 6,07, Äquiv.-Gew. 167.

Die *Säure* besitzt die *Konstitution Id.* Diese wurde durch Methylierung mit Dimethylsulfat (Methyläther Schmp. 85°) und dessen Oxydation mit wäßr. $KMnO_4$-Lösung, bei der 4-Methoxy-isophthalsäure erhalten wurde, sichergestellt. Die Oxydation wurde wie auf S. 984 beschrieben ausgeführt.

Durch weitere Steigerung der Lösungsmittelmenge konnte eine Verbesserung der Säureausbeute nicht erzielt werden. So lieferte ein Versuch, bei dem auf 5,20 g o-Kresol (= 0,048 Mole) und 5,70 g Diacetylperoxyd (= 0,048 Mole) 300 ml Eisessig verwendet wurden, 1,70 g rohes Säuregemisch, von dem sich nur 0,45 g als destillabel erwiesen.

Phenolfraktion: Durch Destillation im Vak. der Wasserstrahlpumpe wurde zunächst das unangegriffene o-Kresol abgetrennt. Der Rückstand lieferte bei 0,3 Torr und 160° Badtemp. 0,6 g eines gelben Öles neben undestillablem Harz. Dieses uneinheitliche Öl haben wir nochmals der Destillation unterworfen und in einen bei 0,1 Torr und einer Badtemp. von 80° übergehenden Anteil A und einen zwischen 110 und 130° siedenden Anteil B getrennt.

A wurde in Äther aufgenommen und gründlich mit 2 n NaOH ausgeschüttelt. Der Äther hinterließ als alkaliunlösliche Substanz eine sehr geringe Menge eines kristallisierenden Öles, das auf Grund des Schmp. (die letzten Kristalle verschwinden bei 91°) mit dem 2-Methyl-o-chinolacetat I′ nicht identisch sein konnte. Wahrscheinlich liegt in diesem Stoff das oben beschriebene Lacton Ie vor. A gibt auch mit 2,4-Dinitro-phenylhydrazin keine deutliche Reaktion.

B haben wir sauer verseift und das so erhaltene rohe Phenolgemisch durch Destillation gereinigt (0,1 Torr, 100 bis 130°). Die papierchromatographische

Untersuchung (Tabelle 3) zeigte, daß neben dem *Toluhydrochinon*, das durch Umlösen des rohen Phenolgemisches aus Äther-Petroläther rein gefaß werden konnte, auch noch das *Iso-homobrenzcatechin* in kleiner Menge an wesend ist, während vom 2,6-Dioxy-toluol jede Spur fehlt.

Tabelle 3.

Phenolgemisch	0,39 (weiß) H	0,74 (violett) N
Toluhydrochinon	0,40 (weiß)	
Iso-homobrenzcatechin		0,74 (violett)
2,6-Dioxy-toluol	0,47 (rotbraun)	

2. p-Kresol.

12,8 g p-Kresol (= 0,119 Mole), 14,0 g Diacetylperoxyd (= 0,119 Mole 50 ml Eisessig, 14 Stdn. auf 72 bis 73° erhitzt. Das nach dem Erhitzen noc unzersetzte Peroxyd (2,9% der einges. Menge) wurde durch jodometrisch Titration[9] bestimmt und durch katalyt. Hydrierung zerstört.

Säurefraktion: Bei dem obigen Ansatz wurden 1,95 g (15% des Ausgangs materials) eines Säuregemisches erhalten. Bei einem zweiten Ansatz, 5,7 p-Kresol, 6,75 g Diacetylperoxyd, 125 ml Eisessig, 45 Stdn. auf 62 bis 63 erhitzt, wurden nach der Zerstörung des unzerfallenen Peroxyds 2,5 g (44% des Ausgangsmaterials) des rohen Säuregemisches gewonnen. Bei desse Destillation (0,05 Torr, 130 bis 180°) fielen 0,96 g einer gelben, kristallisierte Verbindung an (17% des Ausgangsmaterials), die nach mehrfachem Umlöse aus Äther-Petroläther und Äther allein bei 73° schmolz. Die Verbindun besitzt *die Konstitution IIc.*

$C_9H_8O_2$. Ber. C 72,94, H 5,44, Äquiv.-Gew. 166.
Gef. C 72,83, H 5,55, Äquiv.-Gew. 169.

Nach der Äquivalentgewichtsbestimmung wurde die angesäuerte Lösun mit Äther extrahiert und die Säure aus $CHCl_3$ umgelöst. Schmp. 126° (Sinter ab 123°). Sie ließ sich durch Destillation wiederum in das Lacton zurück verwandeln.

Durch Methylierung mit Dimethylsulfat haben wir die Säure in de Methyläther vom Schmp. 133° (Sintern ab 131°) übergeführt und diese der Oxydation mit $KMnO_4$ unterworfen. 80 mg der methylierten Säur in 5 ml 10%iger Na_2CO_3-Lösung gelöst, wurden mit 0,39 g $KMnO_4$ 48 Std am Rückfluß gekocht. Nach der üblichen Aufarbeitung erhielten wir ein Säure vom Schmp. 271° (Sintern ab 267°), die im Gemisch mit der 4-Methoxy isophthalsäure keine Schmp.-Depression ergab. Auch der mit überschüssig Diazomethanlösung in methanol. Lösung dargestellte Dimethylester unser Säure vom Schmp. 96° (Sintern ab 94,5°) wurde mit dem 4-Methoxy-is phthalsäuredimethylester verglichen und identisch befunden.

Der Lactonring schließt sich erst während der Aufarbeitung durc Destillation, denn es ist uns gelungen, die *2-Oxy-5-methyl-phenylessigsäure II* im rohen Säuregemisch zur Kristallisation zu bringen. Dazu haben wir da rohe Säuregemisch in wenig Äther gelöst und mit Petroläther versetzt, b es zur Ausscheidung einer zähen, harzigen Masse kam. Von dieser wurd

[9] *V. R. Kokatnur* und *M. Jelling*, J. Amer. Chem. Soc. **63**, 1432 (1941

abdekantiert, die Lösung abgedampft und das zurückbleibende Öl mit Chloroform angerieben. Nach längerem Stehen bei 0° kam es zur Ausscheidung einer farblosen Verbindung, die sich auf Grund des Schmp. und Mischschmp. mit IIb identisch erwies.

Phenolfraktion: In einem *Claisen*-Kolben mit eingebauter *Widmer*-Spirale wurde zunächst das unangegriffene p-Kresol (4,0 g, das sind 31% des Ausgangsmaterials) abgetrennt. Bei 0,4 Torr und einer Badtemp. von 120 bis 140° haben sich 1,85 g eines gelben, zähen Öles übertreiben lassen, die Hauptmenge des Reaktionsgemisches erwies sich aber als ein selbst im Hg-Vak. bei 190° nicht destillables Harz.

Das zwischen 120 bis 140° übergehende Öl lieferte bei seiner sauren Verseifung eine farblose, kristallisierte Verbindung, die aus Benzol unter Zusatz einer geringen Menge Petroläther umgelöst einen Schmp. von 64° (Sintern ab 61°) zeigte. Auf Grund des Mischschmp. erwies sie sich als mit dem *Homobrenzcatechin IIa* identisch.

Die papierchromatographische Untersuchung des rohen Verseifungsproduktes ist in Tabelle 4 zusammengestellt.

Tabelle 4.

Phenolgemisch		0,27 (rotbraun) H
Homobrenzcatechin		0,26 (rotbraun)
4-Methyl-resorcin	0,07 (intensiv gelb)	
Toluhydrochinon	0,05 (weiß)	

Schließlich ist es auch gelungen, das bei 120 bis 140° übergehende Öl vor der Verseifung durch Animpfen mit einem Monoacetatgemisch des Homobrenzcatechins IIa, das durch katalyt. Hydrierung des 4-Methyl-o-chinondiacetats erhalten wurde[10], teilweise zur Kristallisation zu bringen. Die vom anhaftenden Öl abgepreßten Kristalle wurden mehrmals aus Äther-Petroläther umgelöst und zeigten einen Schmp. von 45 bis 66°.

$C_9H_{10}O_3$. Ber. C 65,03, H 6,07. Gef. C 64,93, H 6,27.

3. m-Kresol.

6,45 g m-Kresol (= 0,059 Mole), 7,05 g Diacetylperoxyd (= 0,059 Mole), 35 ml Eisessig 21 Stdn. auf 72 bis 73° erhitzt.

Säurefraktion: Das bei dem oben beschriebenen Ansatz erhaltene Säuregemisch (1,55 g) lieferte bei seiner Destillation bei 0,05 Torr und einer Badtemp. bis 190° 0,70 g eines gelben, uneinheitlichen Öles. Um eine vollständige Laktonisierung zu erzielen, wurde die Destillation wiederholt. Dieses Öl nahmen wir in Äther auf und trennten durch Extraktion mit ges. $NaHCO_3$-Lösung in einen neutralen und einen sauren Anteil.

Der neutrale Anteil (0,17 g) kristallisierte nach der Destillation bei 0,3 Torr und 80 bis 90° teilweise (die letzten Kristalle verschwinden bei 68°). Die Analyse dieses öligen, uneinheitlichen Produktes lieferte gut auf die *beiden möglichen Methyl-isocumaranone* (6-Methyl-isocumaranon, Schmp. 73° IIIe, 4-Methyl-isocumaranon, Schmp. 93,5° IIId) stimmende Werte.

$C_9H_8O_2$. Ber. C 72,94, H 5,44. Gef. C 72,81, H 5,51.

[10] *F. Wessely, J. Kotlan* und *F. Sinwel*, Mh. Chem. **83**, 902 (1952).

Durch Verseifung dieses Gemisches mit einer gemessenen Menge gestellte Lauge und Zurücktitrieren des Laugenüberschusses wurde ein Äquiv.-Gew von 163 festgestellt, während sich für die Säuren IIIb und IIIc ein solche von 166 berechnet.

Durch Umkristallisieren aus Äther-Petroläther (2 : 1) konnten aus diesen uneinheitlichen Produkt farblose Nadeln vom Schmp. 71° (Sintern ab 69° erhalten werden, die im Gemisch mit einem synthetischen 6-Methyl-iso cumaranon[3] keine Depression des Schmp. ergaben.

Die Säure (0,5 g) zeigte nach Umlösen aus Toluol, Äther-Petroläthe und Destillation einen Schmp. von 149,5° (Tröpfchenbildung ab 135°).

$C_9H_{10}O_3$. Ber. C 65,03, H 6,07, Äquiv.-Gew. 166.
Gef. C 64,92, H 6,12, Äquiv.-Gew. 169.

Die Verbindung ist leicht löslich in Alkohol, Eisessig, mäßig leicht i Äther und Wasser und schwer löslich in Petroläther.

Es handelt sich bei dieser Säure um die nicht zur Lactonisierung be fähigte *4-Oxy-2-methyl-phenylessigsäure IIIa*.

Durch Methylierung mit Dimethylsulfat erhielten wir aus IIIa de Methyläther, der nach dem Umlösen aus Wasser bei 105° schmolz (Sinter ab 103°). Dieser wurde, wie auf S. 984 beschrieben, der Oxydation mit wäß $KMnO_4$-Lösung unterworfen. Hierbei fiel ein Säuregemisch an, das wi 10 Min. auf 190° erhitzt und anschließend durch Sublimation bei 0,05 Tor und 120 bis 150° gereinigt haben. Dieses Produkt wurde in Äther auf genommen und mit ges. $NaHCO_3$-Lösung ausgeschüttelt. Beim Ansäuer der Bikarbonatlösung kristallisierte eine Säure vom Schmp. 174° (Sinter ab 171°).

$C_9H_{10}O_3$. Ber. C 65,03, H 6,07. Gef. C 64,80, H 6,02.

Diese Verbindung zeigte im Gemisch mit der nach *J. Moschner*[11] er haltenen *4-Methoxy-2-methyl-benzoesäure* keine Schmp.-Depression.

In der ätherischen Lösung verblieb das 4-Methoxy-phthalsäureanhydri vom Schmp. 93,5° (Sintern ab 92°), das wir ebenfalls durch Mischschmp mit einem synthetischen Produkt identifiziert haben.

Bei einem 2. Ansatz, 12,5 g m-Kresol, 13,6 g Diacetylperoxyd, 200 m Eisessig, 46 Stdn. auf 72 bis 73° erhitzt, wurden 5,25 g rohes Säuregemisc gewonnen, das nach der oben beschriebenen Aufarbeitung 0,9 g des Iso cumaranongemisches (IIId und IIIe) und 1,0 g der 4-Oxy-2-methyl-pheny essigsäure IIIa lieferte.

Phenolfraktion: Durch Destillation im Vak. wurde zunächst ein zu Großteil aus unangegriffenem m-Kresol bestehender Vorlauf gewonnen. D weitere Destillation bei 0,1 Torr lieferte bei einer Badtemp. bis 175° ei rotes, zähes Öl (0,45 g), das wir nach nochmaliger Destillation (90 bis 125 der sauren Verseifung unterworfen haben. Das so erhaltene rohe Pheno gemisch kristallisierte teilweise beim Animpfen mit *Homobrenzcatechin II* Durch saure Verseifung des Vorlaufes und anschließende Destillation konn noch ein weiterer Anteil an rohem Phenolgemisch von unangegriffene m-Kresol abgetrennt werden (insgesamt 0,5 g).

Das Ergebnis der papierchromatographischen Untersuchung ist Tabelle 5 enthalten. Die bei R_f 0,91 aufgefundene Verbindung haben w bisher nicht identifiziert.

---

[11] Ber. dtsch. chem. Ges. **33**, 743 (1900).

Tabelle 5.

Phenolgemisch	0,13 (weiß) N	0,46 (rotbraun) H	0,59 (rötlich) N 0,91 (gelb)
Homobrenzcatechin .		0,48 (rotbraun)	
Toluhydrochinon ...	0,14 (weiß)		
Iso-homobrenzcatechin.....			0,59 (rotbraun)

Einwirkung von Dibenzoylperoxyd in Chloroform.

Dieser Versuch wurde zunächst ganz in der von *Cosgrove* und *Waters*[2] angegebenen Weise durchgeführt. Nach der Abtrennung des unzerfallenen Benzoylperoxyds haben wir aber die Reaktionsprodukte sauer verseift. Das Phenolgemisch wurde anschließend destilliert; einer aus unangegriffenem m-Kresol bestehenden Fraktion folgte ein uneinheitliches, gelbes Öl, das sich bei 0,1 Torr und 185° aus dem dunkel gefärbten Rückstand übertreiben ließ. Dieses Öl haben wir nochmals der Verseifung und Destillation unterworfen. Das Ergebnis der papierchromatographischen Untersuchung des so erhaltenen Phenolgemisches ist in Tabelle 6 enthalten.

Tabelle 6.

Phenolgemisch	0,094 (weiß) N	0,37 (rotbraun) H	0,51 (braun) N
Homobrenzcatechin		0,37 (rotbraun)	
Toluhydrochinon	0,094 (weiß)		
Iso-homobrenzcatechin .			0,50 (braun)

4. 2,4-Dimethylphenol.

a) In Eisessig: 14,0 g 2,4-Dimethyl-phenol (= 0,11 Mole), 13,6 g Diacetylperoxyd (= 0,11 Mole), 50 ml Eisessig, 29 Stdn. auf 62 bis 63° erhitzt. Das nach dem Erhitzen noch unzersetzte Peroxyd (6,5% der eingesetzten Menge) haben wir in der früher angegebenen Weise[1] durch katalytische Hydrierung zerstört.

Säurefraktion: Der oben beschriebene Ansatz lieferte 0,22 g (1,5% des Ausgangsmaterials) an rohem Säuregemisch.

Bei einem weiteren Ansatz, 13,3 g 2,4-Dimethylphenol, 12,9 g Diacetylperoxyd, 200 ml Eisessig, 46 Stdn. auf 62 bis 63° erhitzt, wurden 1,9 g (14,3% des Ausgangsmaterials) des rohen Säuregemisches erhalten. Bei 0,5 Torr und 130 bis 160° konnte eine geringe Menge einer gelben, kristallisierten Verbindung gewonnen werden, die wir durch Aufnehmen in Äther und Ausschütteln mit ges. $NaHCO_3$-Lösung von anhaftendem, saurem Öl befreit haben. Nach 2maligem Umlösen aus Äther-Petroläther zeigte diese einen Schmp. von 122° (Sintern ab 119°). Die Verbindung besitzt die Konstitution IVe.

$C_{10}H_{10}O_2$. Ber. C 74,04, H 6,22. Gef. C 73,43, 73,42, H 6,24, 6,27.

Aus dem dunkel gefärbten Destillationsrückstand ließ sich bei 170 bis 180° noch ein gelbes, zähes Öl übertreiben, das wir jedoch nicht näher untersucht haben.

IVe wurde durch Erwärmen mit 2 n NaOH verseift. Durch Ansäuern

und Extraktion mit Äther konnten wir die zugehörige Säure IVd gewinnen die aus Chloroform unter Zusatz von Petroläther umgelöst einen Schmp von 106° (Sintern ab 102°) zeigte. Durch Destillation bei 0,5 Torr und 150° ließ sich diese in ihr Lacton IVe zurückverwandeln.

Die Konstitution des Lactons IVe wurde durch Synthese des 5,7-Dimethyl-isocumaranons auf dem von *Aubert, Augdahl* und *Berner*[3] beschriebenen Wege sichergestellt (vgl. theor. Teil, S. 976). Ausgehend vom 2,4-Dimethylphenol stellten wir nach *Reimer-Tiemann* den 2-Oxy-3,5-dimethylbenzaldehyd dar, der nach *J. L. Simonsen*[12] in seinen Methyläther verwandelt wurde. Die Bisulfitverbindung des Methyläthers wurde mit einer ges. KCN-Lösung geschüttelt, wobei sich das Nitril als gelbes Öl abschied Dieses haben wir ohne weitere Reinigung mit der 10fachen Menge Jodwasserstoffsäure (d = 1,7) 1 Std. gekocht und das nach der üblichen Aufarbeitung erhaltene Verseifungsprodukt der Destillation unterworfen. Bei 0,4 Torr und 150° ließ sich eine geringe Menge einer kristallisierten Verbindung übertreiben, die einen Schmp. von 122° zeigte (Sintern 118°) und im Gemisch mit IVe keine Depression des Schmp. ergab.

Phenolfraktion: In einem *Claisen*-Kolben mit eingebauter *Widmer*-Spirale haben wir zunächst das unangegriffene 2,4-Dimethylphenol (21,5% des Ausgangsmaterials) im Vak. abgetrennt. Das zurückbleibende, dunkle Öl lieferte bei der weiteren Destillation bei 0,5 Torr und 115 bis 130° zirka 4,80 g (35% des Ausgangsmaterials) eines gelben, zähen Öles, das beim Anreiben mit Petroläther teilweise kristallisierte — *Fraktion I.* Aus dem Destillationsrückstand ließen sich bei 0,05 Torr und 130 bis 170° noch zirka 2,0 g (14% des Ausgangsmaterials) eines rötlichen, sehr zähen Öles übertreiben, das beim Behandeln mit Petroläther ebenfalls kristallisiert — *Fraktion II.*

Fraktion I: Die ausgeschiedenen Kristalle wurden durch Abpressen von anhaftendem Öl befreit und aus Äther-Petroläther mehrmals umgelöst. Die Verbindung zeigte einen Schmp. von 97° (starke Tröpfchenbildung ab 80°). Die Substanz besitzt die Konstitution IVf.

$C_{10}H_{12}O_3$. Ber. C 66,63, H 6,71. Gef. C 66,83, H 6,89.

Durch saure Verseifung erhielten wir das 4,6-Dimethylbrenzcatechin IVg vom Schmp. 73 bis 74°. Um die Stellung des Acetylrestes festzulegen, haben wir den von *Waters*[2] angegebenen Weg eingeschlagen und zunächst die freie phenolische Hydroxylgruppe mit überschüssiger Diazomethanlösung methyliert. Aus 0,18 g der Verbindung IVf erhielten wir 0,14 g des entsprechenden Methyläthers, der sich als ein bei 0,5 Torr und 80 bis 90° destillierendes farbloses Öl erwies. Die saure Verseifung des Methyläthers lieferte ein gelbes in langen Nadeln kristallisierendes Produkt, das, durch Destillation gereinigt und abgepreßt, einen Schmp. von 32,5° zeigte (Sintern ab 28°) und im Gemisch mit dem 5-Methoxy-m-4-xylenol keine Schmp.-Depression ergab.

Bei einem zweiten Versuch wurde die Fraktion I sauer verseift und das rohe Phenolgemisch durch Destillation gereinigt (0,5 Torr, 100 bis 110°). Beim Animpfen mit dem 4,6-Dimethyl-brenzcatechin kristallisiert dieses teilweise. Das Ergebnis der papierchromatographischen Untersuchung dieses Phenolgemisches ist in Tabelle 7 zusammengestellt.

---

[12] J. Chem. Soc. London **113**, 777 (1918).

Tabelle 7.

Phenolgemisch	0,38 (gelb) N	0,49 (gelb)	0,71 (weiß) H
4,6-Dimethylbrenzcatechin			0,71 (weiß)
4,6-Dimethylresorcin.....	0,39 (gelb)		

Fraktion II: Die durch Umlösen aus Äther-Petroläther gereinigte Verbindung schmilzt bei 136° (Sintern ab 134°) und besitzt die Konstitution IVc.

$C_{16}H_{18}O_2$. Ber. C 79,29, H 7,49. Gef. C 78,98, H 7,45.

Die Acetylierung mit Pyridin und Acetanhydrid lieferte das Diacetylprodukt vom Schmp. 107° (Sintern ab 105°); es erwies sich mit einer von *H. Erdtman*[5] synthetisierten Verbindung auf Grund des Mischschmp. als identisch. Bei der Methylierung von IVc mit Dimethylsulfat erhielten wir in Übereinstimmung mit *Fichter* und *Meyer*[6] nur den Monomethyläther vom Schmp. 85°.

$C_{17}H_{20}O_2$. Ber. CH_3O 12,11. Gef. CH_3O 11,96.

b) In Tetrachlorkohlenstoff: 6,83 g Dimethylphenol (= 0,056 Mole), 6,65 g Diacetylperoxyd (= 0,056 Mole), 125 ml Tetrachlorkohlenstoff, 22 Stdn. am Rückfluß gekocht. Das Peroxyd zerfiel bis auf 3% der eingesetzten Menge. Nach Entsäuern und Abdampfen des Lösungsmittels wurde das Reaktionsgemisch durch Destillation in der unter A beschriebenen Weise aufgetrennt.

Fraktion I: Durch Animpfen mit Verbindung IVf, Abpressen und einmaliges Umlösen aus Äther-Petroläther wurden farblose Kristalle vom Schmp. 108° (Sintern ab 105°) gewonnen, die mit Verbindung IVf keine Schmp.-Depression ergaben. Das in Eisessig erhaltene Produkt vom Schmp. 97° dürfte mit den Umwandlungsprodukten des 2,4-Dimethyl-o-chinolacetats verunreinigt sein.

Das von Verbindung IVf abgepreßte Öl war in verd. NaOH nur teilweise löslich und enthielt 17,32% Chlor.

Fraktion II: Das gelbe, sehr zähe Öl enthielt 14,06% Chlor und konnte direkt nicht zur Kristallisation gebracht werden. Ein Teil des Öles wurde in Äther aufgenommen und mit 2 n NaOH ausgeschüttelt. Durch Ansäuern und Ausäthern der wäßr. Lösung erhielten wir ein rotbraunes Öl, das nach Reinigung durch Destillation (0,4 Torr, 150°) Verbindung IVc lieferte. Der in der ätherischen Lösung verbleibende, alkaliunlösliche, halogenhaltige Bestandteil der Fraktion II konnte nicht zur Kristallisation gebracht werden.

Bei der Wiederholung des Versuches haben wir alle bei der Destillation des rohen Reaktionsgemisches bis 130° (0,4 Torr) übergehenden Bestandteile in einer Fraktion gesammelt. Diese wurde in Äther aufgenommen und zur Entfernung phenolischer Anteile mit 2 n NaOH ausgeschüttelt. Nach dem Lösen in möglichst wenig Methanol haben wir den Ätherrückstand mit *Brady's* Reagens versetzt und einen rotbraunen, kristallisierten Niederschlag erhalten, der aus Eisessig umgelöst, einen Schmp. von 206° (Sintern ab 190°) zeigte. Diese Verbindung haben wir mit einem Einwirkungsprodukt des 2,4-Dinitrophenylhydrazins auf das Chinolacetat IV′ verglichen.

0,35 g der Verbindung IV′, in wenig Methanol gelöst, wurden mit 10 ml *Brady's* Reagens 5 Min. am Wasserbad erhitzt. Der ausgeschiedene rotbraune, kristalline Niederschlag wurde 2mal aus Eisessig umkristallisiert und bei 0,05 Torr und einer Badtemp. von 180 bis 190° sublimiert. Die Verbindung besitzt einen Schmp. von 209° (Sintern ab 207°).

$C_{14}H_{12}O_4N_4$. Ber. C 55,98, H 4,03, N 18,67.
Gef. C 56,21, H 4,07, N 18,58, 18,65.

Die Analyse zeigt, daß dieser Verbindung die Konstitution IVg zukommt
Das auf dem oben beschriebenen Wege aus dem Reaktionsgemisch mi
Bradys Reagens abgetrennte Produkt vom Schmp. 206° zeigte im Gemisch
mit IVg keine Schmp.-Depression. Im Gemisch mit 2,4-Dinitro-phenyl
hydrazin (Schmp. 194°) fanden wir eine eutektische Temperatur von 17
bis 175°, während das aus reinem Chinolacetat IV′ erhaltene Produkt ein
solche von 172 bis 177° aufwies.

Verhalten des 2,4-Dimethyl-o-chinolacetats beim Erhitzen in CCl_4.

0,75 g der Verbindung IV′ wurden in Gegenwart von 25 mg Benzoyl
peroxyd in 10 ml absol. CCl_4 21 Stdn. am Rückfluß gekocht. Nach de
Entfernung der Benzoesäure konnten durch Destillation 0,69 g des Ausgangs
materials unverändert zurückgewonnen werden.

Umlagerung der Chinolacetate durch Erhitzen in Eisessig

A. Allgemeines.

Die Lösung des Chinolacetates in Eisessig wurde eine bestimmte Zei
lang auf 110° erhitzt. Nach dem Abdampfen des Lösungsmittels im Vak
nahmen wir in Äther auf, schüttelten diesen mit gesättigter $NaHCO_3$-Lösun
und destillierten den Rückstand im Vak. Nachher wurden die Phenolacetate
wie auf S. 982 beschrieben, sauer verseift. Die entstandenen Phenole wurde
entweder in Substanz oder durch Papierchromatographie identifiziert.

B. Spezielles.

1. 2-Methyl-o-chinolacetat I′: 0,24 g, 5 ml Eisessig, 45 Stdn. auf 110
erhitzt. Bei 0,2 Torr und 70 bis 100° wurden 0,033 g des 2-Methyl-o-chino
acetats zurückgewonnen. Zwischen 110 bis 140° erhielten wir 0,056 g eine
gelben Öles, das wir nach der sauren Verseifung papierchromatographisc
untersucht haben. Das Ergebnis ist in Tabelle 8 zusammengestellt.

Aus dem Destillationsrückstand ließen sich bei 160° noch 0,091 g eine
gelben zähen Öles übertreiben, das beim Anreiben mit Petroläther kristallisier
Nach dem Umlösen aus Äther und nochmaliger Destillation zeigte dies
Verbindung einen Schmp. von 147° (Sintern ab 144°).

$C_9H_{10}O_3$. Ber. C 65,03, H 6,06. Gef. C 65,75, H 5,91.

Näher wurde dieser Stoff noch nicht untersucht.

Tabelle 8.

Phenolgemisch	0,06 (gelb) N	0,12 (braun) H	0,43 (gelb) N	0,85 (gelb)
2,6-Dioxy-toluol		0,12 (rotbraun)		
Iso-homobrenz-catechin			0,43 (braun)	
4-Methyl-resorcin ...	0,07 (rotbr.)			
Toluhydrochinon ...		0,12 (weiß)		

Die bei R_f 0,85 gefundene Substanz entspricht wahrscheinlich dem oben beschriebenen Produkt vom Schmp. 147°, von dem bei der Destillation nicht scharf abgetrennt wurde.

2. 4-Methyl-p-chinolacetat II': 1,04 g, 15 ml Eisessig, 39 Stdn. auf 110° erhitzt. Bei 0,2 Torr und einer Badtemp. von 100 bis 130° ließen sich 0,75 g eines teilweise kristallisierenden Öls übertreiben. Dieses wurde sauer verseift und anschließend destilliert. Aus dem kristallisierten Phenolgemisch haben wir durch Umlösen aus Benzol-Petroläther einen einheitlichen Stoff vom Schmp. 105° (Sintern 101°) gewonnen, der im Gemisch mit dem *4-Methyl-resorcin* keine Schmp.-Depression ergab.

Die papierchromatographische Untersuchung des rohen Phenolgemisches ist in Tabelle 9 enthalten.

Tabelle 9.

Phenolgemisch	0,09 (gelb) H	0,29 (gelb) N
4-Methyl-resorcin	0,09 (gelb)	
Homo-brenzcatechin		0,32 (rotbraun)

3. 2,4-Dimethyl-o-chinolacetat IV': 1,20 g, 20 ml Eisessig, 18 Stdn. auf 110° erhitzt. Nach dem Verdampfen haben wir das verbleibende, braune Öl destilliert. Bei 0,5 Torr und 120 bis 150° ließen sich 0,68 g einer kristallisierten Verbindung übertreiben, die nach 2maligem Umlösen aus Benzol-Petroläther ein Schmp.-Intervall von 66 bis 90° zeigte.

Die analytische Zusammensetzung dieser uneinheitlichen Substanz entspricht der des eingesetzten Chinolacetates.

$C_{10}H_{12}O_3$. Ber. C 66,63, H 6,71. Gef. C 66,47, H 6,74.

Die Verseifung des rohen Reaktionsproduktes lieferte ein Phenolgemisch, aus dem sich durch Umlösen aus Äther-Petroläther farblose Kristalle vom Schmp. 124° (Sintern ab 122°) gewinnen ließen, die mit dem *4,6-Dimethyl-resorcin IVb*[13] keine Schmp.-Depression ergaben.

Die papierchromatographische Untersuchung des rohen Phenolgemisches (Tabelle 10) zeigte, daß neben dem 4,6-Dimethyl-resorcin IVb noch eine größere Menge des *4,6-Dimethyl-brenzcatechins IVa* vorliegt.

Tabelle 10.

Phenolgemisch	0,34 (braungelb) H	0,66 (weiß) N
4,6-Dimethyl-resorcin	0,38 (braungelb)	
4,6-Dimethyl-brenzcatechin		0,66 (weiß)

Die Mikro-C-, H- und N-Analysen wurden von Herrn Dr. *G. Kainz* im mikroanalytischen Laboratorium des II. Chemischen Institutes durchgeführt. Bei der Herstellung der Ausgangsmaterialien wirkte Herr *W. Silhan* mit.

[13] *A. Bauer-Benedikt* und *H. Punzengruber*, Mh. Chem. 81, 772 (1950).

Über δ-Conicein. 1-Aza-bicyclo-[0,3,4]-nonan.

Von

K. Arh-Lipovac und R. Seiwerth.

Aus dem Institut für industrielle Forschungen und dem Forschungsinstitut der „Pliva", chemisch-pharmazeutische Fabrik, Zagreb, Jugoslawien.

(Eingelangt am 7. Juli 1953. Vorgelegt in der Sitzung am 8. Oktober 1953.)

Die Reihe der bicyclischen Amine mit Stickstoff als Verzweigungsatom, die sich aus Derivaten des Tetrahydrofurans[1] als Ausgangsmaterial herstellen lassen, konnten wir durch die Synthese des δ-Conicein, das schon früher auf anderen Wegen dargestellt wurde[2], erweitern.

Wir haben diese Base auf zwei verschiedene Weisen dargestellt. Für die ersten von unseren Synthesen benützten wir als Ausgangsprodukt 4-(Tetrahydro-2-furyl)-butyronitril (II), das durch katalytische Hydrierung mit *Raney*-Nickel das 1-Amino-4-(tetrahydro-2-furyl)-butan (III) in guter Ausbeute gab. Aus diesem erhielten wir auf gewöhnliche Weise mit Bromwasserstoffsäure das 1,4-Dibrom-8-amino-octan-hydrobromid (IV), welches dann durch zweifache intramolekulare Alkylierung[3] in das δ-Conicein (I) übergeführt wurde.

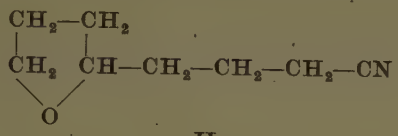
Die zweite Synthese ging von dem 4-(Tetrahydro-2-furyl)-buttersäureäthylester (V) aus, der durch Reduktion mit Natrium in absolutem Alkohol in das 4-(Tetrahydro-2-furyl)-butanol (VI) übergeführt wurde

[1] *R. Seiwerth*, Arh. kem. **23**, 77 (1951); **24**, 21 (1952). — *R. Seiwerth* und *B. Oreščanin-Majhofer*, ibid. **24**, 53 (1952); Mh. Chem. **83**, 1298 (1952); **84**, 777 (1953).

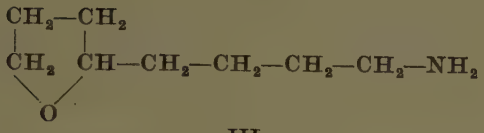
[2] *K. Löffler* und *H. Kaim*, Ber. dtsch. chem. Ges. **42**, 94 (1909). — *K. Löffler* und *M. Flügel*, ibid. **42**, 3420 (1909). — *G. R. Clemo* und *G. R. Ramage*, J. Chem. Soc. London **1932**, 2969. — *O. Diels* und *K. Alder*, Ann. Chem. **498**, 43 (1932). — *C. W. Tullock* und *S. M. McElvain*, J. Amer. Chem. Soc. **61**, 961 (1939). — *V. Boekelheide* und *S. Rothchild*, ibid. **70**, 864 (1948). — *N. Leonard* und *W. Goode*, ibid. **72**, 5404 (1950).

[3] Nach *V. Prelog* und Mitarbeiter, Ann. Chem. **535**, 37 (1938) und später Mitteilungen.

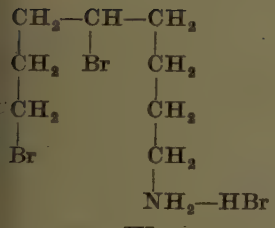
Aus Alkohol stellten wir das nötige 1,4,8-Tribromoctan (VII) dar, welches mit methylalkoholischem Ammoniak[4] die gewünschte tertiäre Base (I) gab.



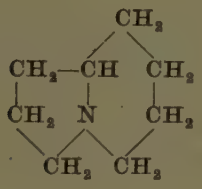
II



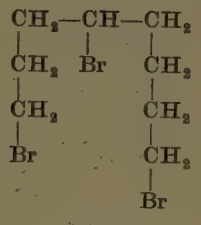
III



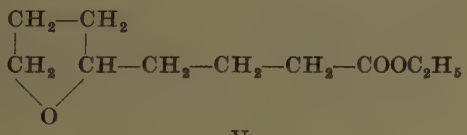
IV



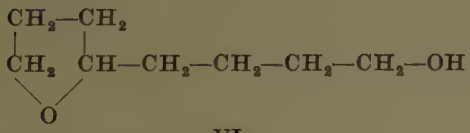
I



VII



V



VI

Experimenteller Teil[5].

1-Amino-4-(tetrahydro-2-furyl)-butan (III).

Das notwendige Ausgangsmaterial 4-(Tetrahydro-furyl)-butyronitril (II) wurde aus 3-(Tetrahydro-2-furyl)-propylchlorid mit Kaliumcyanid in 97%iger Ausbeute dargestellt. $Sdp._{10}$ 115 bis 116°.

35 g Nitril, 200 ccm Alkohol und 5 g *Raney*-Nickel wurden im Schüttelautoklav mit Ammoniakgas gesättigt und 4 Stdn. unter einem Anfangsdruck

[4] Nach *V. Prelog* und Mitarbeiter, Ann. Chem. **525**, 292 (1936) und spätere Mitteilungen.

[5] Alle Schmelzpunkte sind korrigiert.

von 100 Atm. bei 130 bis 135° hydriert. Das Filtrat wurde eingedampft, der Rückstand mit verd. Salzsäure angesäuert und mit Äther extrahiert. Die wäßr. Schicht wurde dann stark alkalisch gemacht, die flüchtige Base mit Wasserdampf destilliert und auf übliche Weise isoliert.

Das 1-Amino-4-(tetrahydro-2-furyl)-butan destillierte in Form eines farblosen Öles vom $Sdp._{12}$ 98°, welches für die Analyse nochmals im Vak. fraktioniert wurde. Ausbeute 27,5 g, das sind 76,5% d. Th.

$C_8H_{17}ON$. Ber. C 67,09, H 11,96. Gef. C 67,61, H 12,02.

Das Hydrochlorid kristallisierte aus absol. Äthylacetat in seidenglänzenden Blättchen, die bei 132 bis 133° schmelzen. Für die Analyse wurde es 3mal aus Äthylacetat umkristallisiert und anschließend 2 Stdn. im Vak. bei 100° getrocknet. Schmp. 135°.

$C_8H_{17}ON \cdot HCl$. Ber. N 7,79. Gef. N 7,85.

4-(Tetrahydro-2-furyl)-buttersäureäthylester (V).

68,2 g der 4-(Tetrahydro-2-furyl)-buttersäure wurden mit einem Gemisch von 350 ccm absol. Alkohol und 200 ccm Toluol unter Zusatz von 0,7 ccm konz. Schwefelsäure durch azeotrope Destillation verestert. Der Destillationsrückstand wurde mit trockenem Natriumcarbonat neutralisiert, filtriert und destilliert. Ausbeute 68 g (85% d. Th.) eines farblosen Öles vom $Sdp._{10}$ 118 bis 120°.

4-(Tetrahydro-2-furyl)-butanol (VI).

40 g 4-(Tetrahydro-2-furyl)-buttersäureäthylester löste man in 595 ccm absol. Alkohol und versetzte die Lösung so schnell als möglich mit 595 g in kleinen Stücken geschnittenem Natrium. Das Reaktionsgemisch wurde nach dem Ende der Reaktion mit 60 ccm Wasser versetzt, einige Zeit gekocht und der größte Teil des Alkohols abdestilliert. Der Rückstand wurde in ein wenig Wasser gelöst, mit Kaliumcarbonat gesättigt und gründlich mit Äther ausgeschüttelt. Die ätherische Lösung wurde mit Kaliumcarbonat getrocknet und über eine *Vigreux*-Kolonne destilliert. Wir erhielten 17 g (55% d. Th.) einer wasserklaren Flüssigkeit von angenehmem Geruch. $Sdp._{10}$ 124°. Trotz wiederholten Destillationen konnten wir diese Substanz nicht analysenrein gewinnen. Sie wurde dann weiter verarbeitet.

1,4,8-Tribromoctan (VII).

5 g 4-(Tetrahydro-2-furyl)-butanol wurden 4 Stdn. hindurch mit 60 ccm 70%iger HBr im Bombenrohr auf 100 bis 110° erhitzt. Nach dem Öffnen des Bombenrohres und nach der Verarbeitung des Produktes erhielten wir 11,2 g (90,5% d. Th.) eines farblosen Öles. $Sdp._{0,4}$ 138 bis 140°.

$C_8H_{15}Br_3$. Ber. Br 68,31. Gef. Br 68,32.

δ-Conicein (I) (Octahydropyrrocolin, Indolizidin, 1-Aza-bicyclo-[0,3,4]-nonan).

1. Durch 2fache intramolekulare Alkylierung: 5 g 1-Amino-4-(tetrahydro-2-furyl)-butan (III) wurden in 75 ccm Eisessig gelöst, mit HBr-Gas gesättigt und dann anschließend durch die siedende Lösung 3 Stdn. ein trockener HBr-Strom langsam geleitet. Nach dem Verdampfen des Lösungsmittels blieben 12,5 g 1,4-Dibrom-8-amino-octan-hydrobromid zurück (Ausbeute praktisch quantitativ), das gleich weiter verarbeitet wurde.

Das rohe Dibrom-amino-octan-hydrobromid wurde in Wasser gelöst und während 4 Stdn. bei 50° in 7 l 0,1 n NaOH eingetropft. Nach dem Eintropfen wurde abgekühlt, durch Schütteln mit 20 g Benzolsulfochlorid die nichttertiären Basen gebunden und die tertiäre Base mit Wasserdampf übergetrieben. Sie verbrauchte 58,5 ccm 0,5 n HCl (76,8% d. Th.) und wurde auf übliche Weise isoliert, mit Na getrocknet und destilliert, $Sdp._{12}$ 53°. Ausbeute 25 g (57,5% d. Th.).

Zur Identifizierung wurde die Base in ihr Pikrat und Pikrolonat übergeführt.

Das Pikrat der Base kristallisierte aus Alkohol in gelben Platten vom Schmp. 230°, welche zur Analyse bei 100° im Hochvak. getrocknet wurden.

$C_8H_{15}N \cdot C_6H_3O_7N_3$. Ber. N 15,81. Gef. N 15,84.

Das Pikrolonat bildete aus Alkohol hellgelbe Plättchen vom Schmp. 207 bis 208°. Zur Analyse wurde es bei 100° im Hochvak. getrocknet.

$C_8H_{15}N \cdot C_{10}H_8O_5N_4$. Ber. N 17,99. Gef. N 18,03.

2. Aus Tribromderivat mit Ammoniak: 11,2 g 1,4,8-Tribromoctan und 160 ccm Methylalkohol wurden im Autoklav mit Ammoniak 4 Stdn. auf 130° erhitzt. Die tertiäre Base, durch Benzolsulfochlorid und Wasserdampfdestillation gereinigt, verbrauchte für die Neutralisation 41,7 ccm 0,5 n HCl (66% d. Th.). Die auf gewöhnliche Weise isolierte, über Na getrocknete Base siedete bei 55 bis 57° bei 14 mm Druck. Ausbeute 1,6 g (40% d. Th.).

Der Schmp. des Pikrates lag bei 230° und des Pikrolonates bei 207 bis 208°; im Gemisch mit der durch 2fache Alkylierung gewonnenen Derivate trat keine Depression des Schmp. ein.

Die Analysen wurden im mikroanalytischen Laboratorium des Chemischen Institutes der Universität (Dr. *L. Filipović*) und in dem mikroanalytischen Laboratorium der „Pliva" (Ing. *N. Manger*) ausgeführt.

Über die enzymatische Spezifität der bakteriellen Proteinase, die Ovalbumin in Plakalbumin verwandelt.

Von

H. Tuppy.

Aus dem II. Chemischen Laboratorium der Universität Wien.

Mit 4 Abbildungen.

(Eingelangt am 16. Juli 1953. Vorgelegt in der Sitzung am 8. Oktober 1953.)

Die Spezifität des von *Bacillus subtilis* erzeugten proteolytischen Enzyms wurde mit Hilfe eines Triakontapeptids natürlicher Herkunft und bekannter Struktur, der aus oxydiertem Insulin erhältlichen „Fraktion *B*", untersucht. Die bei der Verdauung des Polypeptids mit dem bakteriellen Enzym entstehenden niederen Peptide wurden chromatographisch voneinander getrennt und identifiziert. Aus ihrer Zusammensetzung ließ sich auf die Art der Peptidbindungen schließen, die vom Enzym gespalten werden. Die bakterielle Proteinase erwies sich als ein Enzym von bedeutend geringerer Selektivität als Trypsin, Chymotrypsin und Pepsin.

Ovalbumin geht, wie *Linderstrøm-Lang* uud *Ottesen* gefunden haben[1] unter der Einwirkung eines aus *Bacillus subtilis* gewonnenen und kürzlich in kristallisierter Form erhaltenen proteolytischen Enzyms[2] in einen neuen, ebenfalls kristallisierenden Eiweißkörper, das Plakalbumin, über. Diese Umwandlung verläuft unter Abspaltung von drei niedermolekularen Peptiden; das Restprotein Plakalbumin ist gegen eine weitere Einwirkung des bakteriellen Enzyms verhältnismäßig resistent und wird nur langsam weiter abgebaut. *Ottesen* und Mitarbeiter konnten die bei der Plakalbuminbildung abgesprengten Peptide chromatographisch voneinander

[1] *K. Linderstrøm-Lang* und *M. Ottesen*, C. r. trav. lab. Carlsberg, Sér. E **26**, Nr. 16 (1949).

[2] *A. V. Güntelberg* und *M. Ottesen*, Nature **170**, 802 (1952).

trennen[3] und durch stufenweisen Abbau chemisch aufklären[4]: ein Tetrapeptid Ala-Gly-Val-Asp, ein Dipeptid Ala-Ala und ein Hexapeptid Ala-Gly-Val-Asp-Ala-Ala. Das Di- und das Tetrapeptid entstammen einer aus sechs Aminosäureresten bestehenden Sequenz, welche im Hexapeptid geschlossen vorliegt und — nach *Steinbergs* Ergebnissen beim Abbau des Ovalbumins mit Carboxypeptidase zu schließen[5] — vom Carboxylende der Peptidkette des Ovalbuminmoleküls herrührt. Das *Bacillus subtilis*-Enzym beschränkt sich also im wesentlichen auf die Spaltung von nur zwei Peptidbindungen im Ovalbumin:

$$\ldots\ldots\text{-Ala-Gly-Val-Asp-Ala-Ala.}$$

Diese anscheinend außergewöhnlich selektive Wirkung des bakteriellen Enzyms ließ uns eine nähere Untersuchung seiner Spezifität in Angriff nehmen, zumal auch im Hinblick auf eine mögliche Verwendung der Proteinase bei der Untersuchung der Konstitution von Eiweißkörpern und Peptiden[6], hatte sich doch die Kenntnis und der Gebrauch von proteolytischen Enzymen verschiedener Spezifität in letzter Zeit bereits bei der Aufklärung der Reihenfolge der Aminosäurereste in den Peptidketten des Insulinmoleküls hervorragend bewährt[7, 8].

Die Spezifität des *Bacillus subtilis*-Enzyms wurde von uns nicht wie in den klassischen und bahnbrechenden Untersuchungen mehrerer Proteinasen durch *Bergmann* und seine Mitarbeiter mit Hilfe niedermolekularer synthetischer Peptidsubstrate ermittelt, sondern unter Verwendung eines Triakontapeptids natürlicher Provenienz, der „Fraktion B" des mit Perameisensäure oxydierten Insulins[9]. In diesem Polypeptid, bei dessen chemischer Aufklärung[7] bereits die Enzyme Pepsin, Trypsin und Chymotrypsin eingesetzt und wertvolle Befunde über die Spezifität dieser drei Proteinasen erhalten worden waren, liegen 29 Peptidbindungen mit nicht weniger als 26 verschiedenen Kombinationen von je zwei miteinander verknüpften Aminosäureresten vor. Durch papierchromatographische Trennung und Identifizierung der durch Verdauung des Polypeptidsubstrats mit der bakteriellen Proteinase entstandenen Spaltstücke ließ sich über die Wirkungsweise und Wirkungsbreite dieses Enzyms wesentlicher Aufschluß gewinnen.

---

[3] *M. Ottesen* und *C. Villee*, C. r. trav. lab. Carlsberg, Sér. B, **27**, Nr. 18 (1951).
[4] *M. Ottesen* und *A. Wollenberger*, Nature **170**, 801 (1952).
[5] *D. Steinberg*, J. Amer. Chem. Soc. **74**, 4217 (1952).
[6] *H. Tuppy* und *H. Michl*, Mh. Chem. **84**, 1011 (1953).
[7] *F. Sanger* und *H. Tuppy*, Biochemic. J. **49**, 481 (1951).
[8] *F. Sanger* und *E. O. P. Thompson*, Biochemic. J. **53**, 366 (1953).
[9] *F. Sanger*, Biochemic. J. **44**, 126 (1949).

Material und Methoden.

Die als Substrat verwendete „*Fraktion B*", ein aus kristallisiertem Rinderinsulin hergestelltes Präparat[9], wurde uns in freundlicher Weise von Doktor *F. Sanger*, Cambridge, zur Verfügung gestellt.

Die kristallisierte *Bacillus subtilis-Proteinase*[2] war eine Gabe der Herren Prof. *K. Linderstrøm-Lang* und Ing. *M. Ottesen*, Kopenhagen.

Die *proteolytische Aktivität* des bakteriellen Enzyms wurde viskosimetrisch mit Gelatine als Substrat als etwa halb so groß ermittelt wie die von krist. Trypsin *(Worthington Biochemicals)*. Die viskosimetrische Aktivitätsbestimmung folgte im großen und ganzen den Angaben von *Northrop* und *Kunitz*[10], doch wurde statt bei pH 4,0 bei einem pH von 7,3 gearbeitet. Bei diesem alkalischeren pH, in dessen Nähe auch die weiter unten beschriebene enzymatische Hydrolyse der „Fraktion *B*" vorgenommen wurde, zeigen sowohl die bakterielle Proteinase als auch Trypsin eine sehr hohe Aktivität, so daß zur viskosimetrischen Bestimmung außerordentlich geringe Enzymmengen ausreichen.

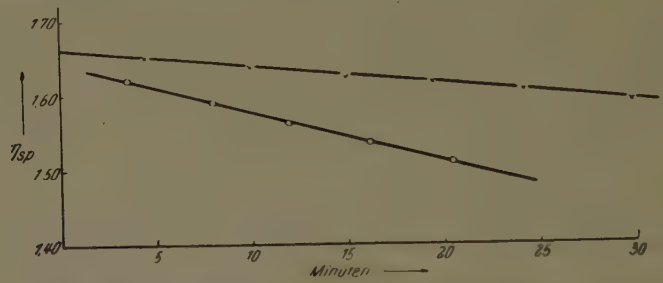


Abb. 1. Viskosimetrische Bestimmung proteolytischer Aktivität bei pH 7,3 und 35,5° C. —×—×—×— 5 ccm Gelatinesubstrat + 20 µl *B. subtilis*-Proteinaselösung (1 : 150000, 0,020 µg Enzym-N); —o—o—o— 5 ccm Gelatinesubstrat + 20 µl Trypsinlösung (1 : 100000, 0,028 µg Enzym-N).

2,5 g lufttrockene Gelatine werden in 100 ccm 0,1 m Phosphatpuffer von pH 7,3 bei zirka 40° gelöst. Die Lösung wird hierauf in einem Wasserbad von 60° 20 Min. lang erhitzt und warm durch ein gehärtetes Faltenfilter filtriert. Das beim Erkalten erstarrende Filtrat ist im Eiskasten viele Tage lang haltbar. Zur Bestimmung der proteolytischen Aktivität eines Enzyms werden vom Gelatinesubstrat, welches durch möglichst kurzes Erwärmen auf 45° verflüssigt worden ist, 5 ccm in ein *Ostwald*-Viskosimeter pipettiert, dessen Durchflußzeit für Wasser bei 35,5° 80 bis 90 Sek. beträgt. Die spezifische Viskosität der Gelatinelösung liegt bei dieser Temperatur zwischen 1,50 und 1,70; sie bleibt über längere Zeit völlig konstant oder fällt nur geringfügig ab. Zu dem im Viskosimeter befindlichen, auf 35,5° erwärmten Gelatinesubstrat werden mit einer Konstriktionspipette[11] 20 µl einer sehr verdünnten Enzymlösung hinzugefügt. Nach Feststellung des Zeitpunktes des Zusatzes werden Substrat und Enzym im Viskosimeter durch Hindurchperlen von Luft gemischt und hierauf in kurzen Intervallen Viskositäts-

[10] *J. H. Northrop* und *M. Kunitz*, J. Gen. Physiol. **16**, 313 (1932).

[11] *K. Linderstrøm-Lang* und *H. Holter*, „Die enzymatische Histochemie", in *E. Bamann* und *K. Myrbäck*, „Die Methoden der Fermentforschung", Thieme, Leipzig, 1940.

messungen vorgenommen. Die spezifische Viskosität wird in ihrer Abhängigkeit von der verstrichenen Zeit aufgezeichnet, wobei als Zeitpunkt einer Messung jeweils jene Zeit registriert wird, zu der die Hälfte der Gelatinelösung die Viskosimeterkapillare durchlaufen hat. Bei kleinen Enzymmengen ergibt sich während der ersten 20 bis 30 Min. ein völlig linearer, der Enzymaktivität proportionaler Abfall der spezifischen Viskosität mit der Zeit. Definieren wir in Anlehnung an *Kunitz* und *Northrop* als viskosimetrische Aktivitätseinheit jene Enzymmenge, welche in 5,02 ccm Gelatinesubstrat bei 35,5° ein 1%iges Absinken der spezifischen Viskosität in der Minute hervorruft, so ergibt sich aus dem abgebildeten Diagramm (Abb. 1), daß Trypsin bei pH 7,3 eine Aktivität von etwa 14000 viskosimetrischen Einheiten je mg Enzymstickstoff und die kristallisierte *Bacillus subtilis*-Proteinase eine solche von 7000 Einheiten je mg Stickstoff besitzt. Zum Vergleich sei erwähnt, daß Trypsin bei pH 4,0 eine Aktivität von nur 95 Einheiten zeigt[10].

Enzymatische Hydrolyse. 20 mg „Fraktion *B*" wurden in 2,0 ccm Wasser unter Zusatz von 2,7 µl konz. Ammoniak oder von gerade so viel festem Natriumbikarbonat gelöst, daß das pH der entstehenden klaren Lösung einen Wert von 7,5 erreichte. Nach Hinzufügen von 1,0 ccm einer 0,1%igen wäßr. Lösung der bakteriellen Proteinase (enthaltend 0,149 mg N) wurde 20 Stdn. lang bei 37° inkubiert. Die Inaktivierung des Enzyms wurde hierauf durch kurzes Erhitzen im siedenden Wasserbad bewerkstelligt oder auch dadurch, daß das pH der Inkubationsmischung durch Eintropfen von Eisessig auf 3 bis 4 gebracht wurde.

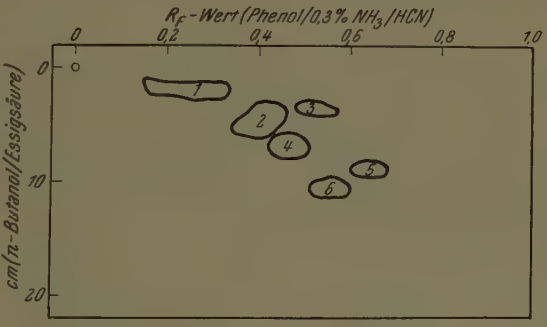


Abb. 2. Chromatogramm der sauren Fraktion *A*. Vgl. Tabelle 1.

Ionophorese. Die Inkubationsmischung wurde je nach der Art, in der das Enzym inaktiviert worden war, mit Essigsäure bzw. Ammoniak versetzt, bis zugesetztes Methylrot seine gelbrote Umschlagsfarbe angenommen hatte, und in den „Mittelraum" der von *Sanger* und *Tuppy*[12] verwendeten 4-räumigen Ionophoreseapparatur gebracht. Dieser „Mittelraum" war sowohl vom „Kathodenraum", dessen Inhalt 0,02 n NH_3 war, als auch auf der gegenüberliegenden Seite von dem mit 0,5%iger Essigsäure gefüllten Raum durch formolgehärtete Gelatinemembranen getrennt. Der Essigsäure enthaltende Raum war seinerseits vom „Anodenraum", in dem sich 0,1 n H_2SO_4 befand, durch eine Cellophanemembran geschieden. Die in den Anoden- und Kathodenraum eingeführten Platinelektroden wurden an die 220-Volt-Gleichstromleitung unter Zwischenschaltung einer 40-Watt-Birne angeschlossen. Der anfangs niedrige Strom (30 mA) stieg innerhalb weniger Minuten auf 90 bis 100 mA, um dann langsam wieder abzusinken. Während der ganzen Ionophorese wurde das pH des Mittelraumes durch tropfenweisen Zusatz von n NH_3 so gut wie möglich innerhalb des Umschlagbereiches

[12] *F. Sanger* und *H. Tuppy*, Biochemic. J. 49, 463 (1951).

Tabelle 1. Saure Peptidfraktion*.

„Spot" No. (Abb. 2)	Farbe mit Ninhydrin	Nach Hydrolyse nachgewiesene Aminosäuren	Nach Dinitrophenylierung und Hydrolyse nachgewiesene		Struktur
			DNP-Aminosäuren	Aminosäuren	
A 1	gelb → violett	$CySO_3H$ (× ×) Ser (× × ×) Gly (× × ×)	DNP-$CySO_3H$ (× ×)	$CySO_3H$ (?) Ser (× × ×) Gly (× ×)	$CySO_3H$-Gly-Ser (7—8—9)
A 2	violett	$CySO_3H$ (× × ×) Val (× × × ×)	DNP-Val (× × ×)**	$CySO_3H$ (× × × ×) Val (×)	Val-$CySO_3H$ (18—19)
A 3	violett	$CySO_3H$ (× × ×) Ser (× × ×) Gly (× × ×) Leu (× × ×)	DNP-Leu (×)	$CySO_3H$ (×) Ser (?) Gly (?)	Leu-$CySO_3H$-Gly-Ser (6—7—8—9)
A 4	violett	$CySO_3H$ (× ×) Leu (× × ×)	DNP-Leu (× ×)	$CySO_3H$ (× ×)	Leu-$CySO_3H$ (6—7)
A 5	violett	$CySO_3H$ (× ×) Val (× × ×) Leu (× × ×)	DNP-Leu (?)	$CySO_3H$ (×) Val (×)	Leu-Val-$CySO_3H$ (17—18—19)
A 6	violett	Glu (× × × ×) Val (× × × ×)	DNP-Val (× × ×)	Glu (× ×) Val (?)	Val-Glu (12—13)

* Bisweilen wurden in der sauren Peptidfraktion auch geringe Mengen neutraler Peptide, vor allem *M* 1 und *M* 4, gefunden.

** Nach 5stünd. Hydrolyse des dinitrophenylierten Peptids *A* 2 mit 5,7 N HCl bei 105° wurde neben DNP-Val auch noch eine große Menge unveränderter DNP-Val-$CySO_3H$ gefunden; diese Substanz ist im Gegensatz zu DNP-Val kaum ätherlöslich und wandert bei der Chromatographie auf Filtrierpapier mit Phenol (0,3% NH_3/HCN) als Lösungsmittel als ein kompakter gelber Fleck mit einem R_F von 0,48.

von Methylrot gehalten. Ein elektrischer Rührer sorgte für dauernde gute Durchmischung der Flüssigkeit im Mittelraum. Mittel- und Kathodenraum wurden von außen mit fließendem Wasser gekühlt. Der Inhalt des Kathodenraumes wurde während der ionophoretischen Trennung 3mal abgelassen und durch frischen 0,02 n NH_3 ersetzt. Die Trennoperation wurde beendet, als nach 75 Min. der Strom auf 30 mA abgesunken war.

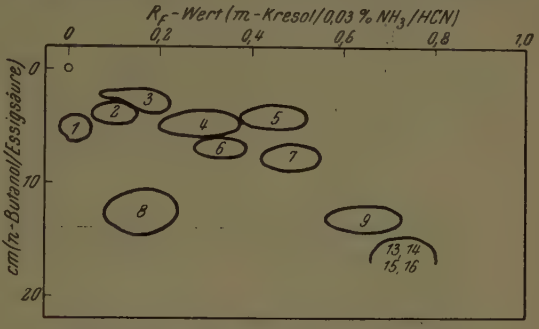


Abb. 3a. Chromatogramm der neutralen Fraktion *M*. Vgl. Tabelle 2.

Der Inhalt des Kathodenraumes, vereinigt mit der schon während des Versuches aus ihm entnommenen Flüssigkeit, wurde im Vak. zur Trockene verdampft und lieferte die im folgenden mit dem Buchstaben *K* bezeichnete basische Peptidfraktion. Im Mittelraum, dessen Inhalt ebenfalls eingedampft wurde, war die neutrale Peptidfraktion *M* enthalten, in dem mit Essigsäure beschickten Raum die saure Fraktion *A*. Da in die Fraktion *A* aus dem Anodenraum etwas Schwefelsäure hineingeraten war, wurde die saure Flüssigkeit vor dem Eindampfen mit einer Chloroformlösung von Tri-n-octyl-amin[13] und dann noch 2mal mit Chloroform ausgeschüttelt.

Abb. 3b. Chromatogramm der neutralen Fraktion *M*. Vgl. Tabelle 2.

Papierchromatographie. Die einzelnen Fraktionen wurden der zweidimensionalen Papierchromatographie[14] unterworfen, um die in ihnen enthaltenen Peptide voneinander zu trennen. Hierbei fanden im wesentlichen die von *Sanger* und *Tuppy*[7, 12] beschriebenen Methoden Verwendung. Zur chromatographischen Trennung wurde von der sauren Peptidfraktion *A* die Hälfte, von den neutralen und basischen Peptidfraktionen *M* und *K* je ein Viertel der bei der Ionophorese erhaltenen Mengen auf je einen halben

[13] *D. E. Hughes* und *D. H. Williamson*, Biochemic. J. 48, 487 (1951).

[14] *R. Consden*, *A. H. Gordon* und *A. J. P. Martin*, Biochemic. J. 41, 590 (1947).

Tabelle 2. Neutrale Peptidfraktion.

"Spot" No. (Abb. 3a und 3b)	Farbe mit Ninhydrin	Nach Hydrolyse nachgewiesene Aminosäuren	Nach Dinitrophenylierung und Hydrolyse nachgewiesene		Struktur
			DNP-Aminosäuren	Aminosäuren	
M 1	violett	Glu (× ×)			$Glu(NH_2)$ (4)
M 2	gelb → violett	Ser (× × ×) Gly (× × ×)	DNP-Gly (× × ×)	Ser (× ×)	Gly-Ser (8—9)
M 3	gelb → violett	Glu (× × × ×) Gly (× × × ×) Arg (× × × ×)	DNP-Gly (× ×)	Glu (× × ×) Arg (× × ×)	Gly-Glu-Arg (20—21—22)
M 4	violett	$CySO_3H$ (× × ×) His (× × ×) Leu (× × ×)	di-DNP-His (× ×)	$CySO_3H$ (× ×) Leu (× × ×)	His-Leu-$CySO_3H$* (5—6—7)
M 5	violett	Asp (× ×) Glu (× × ×) Val (× × ×)	DNP-Val (×)	Asp (×) Glu (× ×)	Val-$Asp(NH_2)$-$Glu(NH_2)$ (2—3—4)
M 6	violett	Ala (× × × ×)	DNP-Ala		Ala (30)
M 7	violett	Asp (× ×) Val (× × ×)	DNP-Val (× × ×)	Asp (× ×)	Val-$Asp(NH_2)$ (2—3)

M 8	violett	Glu (× × × ×) Val (× × × ×)	DNP-Val (× × × ×)	Glu (× × × ×)	Val-Glu (12—13)
M 9	gelb → violett	Gly (× × ×) Phe (× × × ×)	DNP-Gly (× ×)	Gly (?) Phe (× × ×)	Gly-Phe (23—24)
M 10	violett	Tyr (?)			Tyr
M 11	violett	Phe (×)			Phe
M 12	violett	Leu (×)			Leu
M 13	violett	Ala (× × ×) Leu (× × × ×)	DNP-Ala (× ×)	Ala (?) Leu (× × × ×)	Ala-Leu (14—15)
M 14	violett	Tyr (× ×) Phe (× ×)			Phe-Tyr (25—26)
M 15		Tyr (× ×) Leu (× ×)	di-DNP-Tyr (?)	Leu (× ×)	Tyr-Leu (16—17)
M 16	violett	Leu (× ×) Phe (× ×)			?

* Im Hydrolysat von *M* 4 wurde bisweilen eine beträchtliche, jedoch von Versuch zu Versuch schwankende Menge Glutaminsäure gefunden; diese dürfte von einem das Tripeptid begleitenden Tetrapeptid $Glu(NH_2)$-His-Leu-$CySO_3H$ herrühren.

Tabelle 3. Basische Peptidfraktion.

„Spot" Nr. (Abb. 4)	Farbe mit Ninhydrin	Nach Hydrolyse nachgewiesene Aminosäuren	Nach Dinitrophenylierung und Hydrolyse nachgewiesene		Struktur
			DNP-Aminosäuren	Aminosäuren	
K 1	gelb → violett	Thr (× × × ×) Ala (× × × ×) Lys (× × × × ×) Pro (× × ×)	DNP-Thr (× × × ×) ε-DNP-Lys	Ala (× × × ×) Pro	Thr-Pro-Lys-Ala (27—28—29—30)
K 2	violett	Thr (× ×) Ala (?)* Tyr (× ×) Lys (× × ×) Pro (× ×)	ε-DNP-Lys (×)	Thr (?) Pro (?)	Tyr-Thr-Pro-Lys-Ala (26—27—28—29—30) + Tyr-Thr-Pro-Lys* (26—27—28—29)
K 3	violett	His (× ×) Leu (× × ×)	di-DNP-His (× ×)	Leu (× ×)	His-Leu (5—6 und 10—11)
K 4	violett	Glu (×) His (×)			$Glu(NH_2)$-His (4—5)

* In *K* 2 wurde Alanin in verhältnismäßig geringer und von Versuch zu Versuch schwankender Menge gefunden; in einem Fall war Alanin nicht einmal spurenweise vorhanden. Es ist zu vermuten, daß *K* 2 aus einem Gemisch von Tyr-Thr-Pro-Lys-Ala mit dem aus ihm durch Abspaltung von Alanin (*M* 6) hervorgehenden Tetrapeptid Tyr-Thr-Pro-Lys besteht.

Bogen Whatman Nr. 4-Filtrierpapier gebracht. Die Chromatogramme wurden gewöhnlich zuerst in der Richtung der längeren Seite des Papierbogens mit wassergesättigtem, gereinigtem[15] Phenol oder m-Kresol entwickelt; in beiden Fällen befand sich am Boden des Chromatographiekastens ein Gefäß mit NaCN und eine Schale mit 0,3%igem bzw. 0,03%igem NH_3. In der zweiten Richtung wurde vor allem eine aus 4 Teilen n-Butylalkohol, 1 Teil Eisessig und 5 Teilen Wasser bereitete Mischung verwendet[16]; bei deren Gebrauch ist es oft nicht ratsam, die chromatographische Entwicklung sogleich zu beenden, wenn die Front des Lösungsmittelgemisches den unteren Rand des Papierbogens erreicht hat, vielmehr ist eine Fortsetzung der Entwicklung unter Abtropfenlassen des Lösungsmittels vom Papierrand für eine gute Trennung vieler langsam wandernder Peptide vorteilhaft. Die Lage der Peptide auf den Bögen wurde durch ihre Fluoreszenz im ultravioletten Licht nach schärferem Erhitzen im Trockenschrank[17] oder durch schwache Farbentwicklung nach Besprengen mit einer 0,025%igen alkohol. Ninhydrinlösung ermittelt. Jedes Peptid wurde hierauf einzeln aus dem Papier eluiert[12] und das Eluat (etwa 0,1 ccm) auf Polythenstreifen im evakuierten Exsikkator zur Trockene eingedampft.

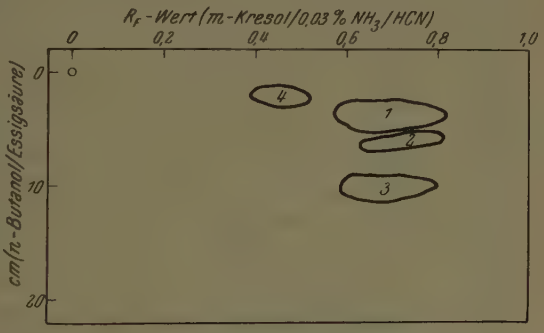


Abb. 4. Chromatogramm der basischen Fraktion *K*. Vgl. Tabelle 3.

Untersuchung der Peptide. Zur Feststellung der in den eluierten Peptiden enthaltenen Aminosäuren wurden sie mit 5,7 n HCl in Glaskapillaren eingeschlossen über Nacht bei 105° hydrolysiert. Die entstandenen Aminosäuren wurden unter Verwendung eindimensionaler Papierchromatographie mit Phenol/NH_3/HCN und verschiedenen anderen Solventien als Entwicklungsmittel identifiziert.

Zur näheren Charakterisierung der Peptide diente *Sangers* bewährte Dinitrophenylierungsmethode, im besonderen die vor kurzem beschriebene, ein flüchtiges tertiäres Amin an Stelle von Natriumbikarbonat verwendende Modifikation[18]. Die dinitrophenylierten Peptide wurden 5 bis 7 Stdn. lang bei 105° mit 5,7 n HCl hydrolysiert. Die ätherlöslichen Dinitrophenyl-(DNP)-Aminosäuren wurden aus dem Hydrolysat ausgeschüttelt und durch Chromatographie auf mit Puffer vorbehandeltem Filtrierpapier identifiziert[19]. Die nicht N-terminalen und darum unsubstituiert gebliebenen Aminosäuren sowie die mit Äther nicht extrahierbaren DNP-Derivate wurden ebenfalls chromatographisch, jedoch auf nicht gepuffertem Filtrierpapier, untersucht.

Da die Struktur des als Substrat verwendeten Polypeptids, der „Fraktion *B*" des oxydierten Insulins, bekannt ist[7], war es im allgemeinen aus-

[15] *O. J. Draper* und *A. L. Pollard*, Science **109**, 448 (1949).
[16] *S. M. Partridge*, Biochemic. J. **42**, 238 (1948).
[17] *D. M. P. Phillips*, Nature **161**, 53 (1948).
[18] *F. Sanger* und *E. O. P. Thompson*, Biochemic. J. **53**, 353 (1953).
[19] *S. Blackburn* und *A. G. Lowther*, Biochemic. J. **48**, 126 (1951).

Tafel 1. Übersicht über die bei der Verdauung der „Fraktion *B*" des oxydierten Insulins mit der *Bacillus subtilis*-Proteinase gespaltenen Bindungen und entstandenen Peptide.

Gespaltene Peptidbindungen	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓
Reihenfolge der Aminosäurereste in der „Fraktion *B*" des oxydierten Insulins	Phe	Val	Asp(NH_2)	Glu(NH_2)	His	Leu	$CySO_3H$	Gly	Ser	His	Leu	Val	Glu	Ala	Leu	Tyr	Leu	Val	$CySO_3H$	Gly	Glu	Arg	Gly	Phe	Phe	Tyr	Thr	Pro	Lys	Ala
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30
Bei der Verdauung entstandene Peptide	Val-Asp(NH_2) (*M* 7)				His-Leu (*K* 3)			Gly-Ser (*M* 2)				Val-Glu (*A* 6)			Ala-Leu (*M* 13)		Tyr-Leu (*M* 15)			Val-$CySO_3H$ (*A* 2)				Gly-Phe (*M* 9)						
				Glu(NH_2)-His (*K* 4)		Leu-$CySO_3H$ (*A* 4)				His-Leu (*K* 3)									Leu-Val-$CySO_3H$ (*A* 5)								Tyr-Thr-Pro-Lys (*K* 2)			
	Val-Asp(NH_2)-Glu(NH_2) (*M* 5)						$CySO_3H$-Gly-Ser (*A* 1)																					Thr-Pro-Lys-Ala (*K* 1)		
						His-Leu-$CySO_3H$ (*M* 4)															Gly-Glu-Arg (*M* 3)										
							Leu-$CySO_3H$-Gly-Ser (*A* 3)																						Tyr-Thr-Pro-Lys-Ala (*K* 2)		

reichend, die Aminosäurezusammensetzung und die N-terminalen Reste der beim proteolytischen Abbau entstehenden niedermolekularen Peptide zu bestimmen, um mit Sicherheit deren gesamte Struktur angeben zu können.

Ergebnisse.

Die Abb. 2 bis 4 stellen zweidimensionale Papierchromatogramme der sauren (*A*), neutralen (*M*) und basischen Peptidfraktion (*K*) dar. Die bei der Untersuchung der einzelnen von den Chromatogrammen eluierten Peptide erhaltenen Resultate wurden in den Tabellen 1 bis 3 zusammengefaßt. Die Charakterisierung der Peptide war Ergebnis wiederholter Versuche und chromatographischer Untersuchungen; um der größeren Übersichtlichkeit willen wurden jedoch nur die klarsten und eindeutigen Resultate zusammengefaßt wiedergegeben. Die Zahl der Kreuze (×) neben den identifizierten freien oder DNP-Aminosäuren ist ein Maß für die Quantität, in der sie chromatographisch gefunden worden sind. Geringe Mengen sind durch ein Fragezeichen (?) gekennzeichnet. Die in der letzten Spalte der Tabellen angegebene Struktur der im enzymatischen Hydrolysat gefundenen Peptide ist aus den Ergebnissen ihrer Hydrolyse und Dinitrophenylierung unter Berücksichtigung der beschränkten Möglichkeiten, welche die bekannte Zusammensetzung der Fraktion *B* für ihre Zusammensetzung bietet, abgeleitet.

Die im enzymatischen Hydrolysat der Fraktion *B* identifizierten Peptide (12 Dipeptide, 5 Tripeptide, 3 Tetrapeptide und

1 Pentapeptid) sind in Tafel I mit der intakten Folge der Aminosäurereste im Substrat, aus der sie bei der Proteolyse hervorgehen, übersichtlich zusammengestellt. Die oberhalb des Substratpeptids gezeichneten Pfeile deuten auf jene Bindungen hin, die, aus der Natur der gefundenen Spaltprodukte zu schließen, von der bakteriellen Proteinase hydrolysiert werden. Zur Erleichterung der nachfolgenden Besprechung der Versuchsergebnisse sind die Aminosäurereste der „Fraktion *B*" der Reihe nach beziffert worden, beginnend mit dem endständigen, eine freie α-Aminogruppe tragenden Phenylalanylrest[7]. Zur Bezeichnung der Aminosäurereste dienten die von *Brand* und *Edsall* vorgeschlagenen Abkürzungen[20].

Wie aus Tafel 1 hervorgeht, werden von der bakteriellen Proteinase mindestens 18 von den 29 Peptidbindungen des Substrats angegriffen. Di- und Tripeptide stellen den Hauptanteil der bei der proteolytischen Spaltung entstehenden Abbauprodukte. Es ist bemerkenswert, daß freie Aminosäuren in nur geringerer Menge auftreten, obgleich in mehreren Fällen benachbarte Peptidbindungen im Substratmolekül Angriffspunkte des Enzyms sind; so führt der Abbau der Sequenz Asp(NH_2)-Glu(NH_2)-His-Leu-CySO_3H-Gly (Aminosäurereste 3 bis 8), in der jede einzelne Peptidbindung durch das Enzym gespalten werden kann, vorwiegend zur Bildung von Dipeptiden und Tripeptiden und nur kaum zu der freier Aminosäuren. Offensichtlich ist ein und dieselbe Peptidbindung im Dipeptid oder Tripeptid beträchtlich resistenter als im Verbande eines größeren Peptides. Es ist naheliegend, diese Resistenz gegenüber der proteolytischen Wirkung des *Bacillus subtilis*-Enzyms auf einen hemmenden Einfluß zurückzuführen, den die in Nachbarschaft der Peptidbindung befindlichen freien α-Amino- bzw. α-Carboxylgruppen der Peptide auf das Enzym ausüben könnten. Gegen diese Annahme spricht allerdings die Tatsache, daß das in größerer Menge in freier Form auffindbare Alanin (*M* 6) vom Carboxylende des Substratpeptids (Aminosäurerest 30) herzurühren scheint und freies Phenylalanin (*M* 11) vom Aminoende der Kette abgetrennt wird (Aminosäurerest 1).

Die große Zahl und Verschiedenheit der Peptidbindungen, die von der bakteriellen Proteinase bei der Inkubation mit der „Fraktion *B*" hydrolysiert werden, bildet einen Kontrast zum früher erwähnten Befund, daß das Enzym bei der Umwandlung des Ovalbumins in Plakalbumin in spezifischer Weise nur 2 Peptidbindungen spaltet. Es ist anzunehmen, daß die scheinbar außerordentliche Selektivität des Enzyms bei seiner Einwirkung auf Ovalbumin dadurch zustande kommt, daß die zwei rasch gespaltenen Peptidbindungen nicht nur der Spezifität des Enzyms genüge tun, sondern auch sterisch der Einwirkung der Proteinase besonders ausgesetzt sind, während zahlreiche andere Peptidbindungen dem Enzym unzugänglich bleiben. Im Falle der „Fraktion *B*" hingegen, deren Molekül einer dem nativen Ovalbumin vergleichbaren kompakten räumlichen

[20] *E. Brand* und *J. T. Edsall*, Ann. Rev. Biochem. 16, 224 (1947).

Struktur ermangelt, dürfte das Enzym zu allen Peptidbindungen Zutritt haben.

Ein Vergleich der Verdauung der „Fraktion *B*" durch die bakterielle Proteinase mit dem durch die Enzyme Pepsin, Trypsin und Chymotrypsin erzielten[7] Abbau führt zu folgendem Resultat: Das Ferment aus *Bacillus subtilis* spaltet

1. die beiden auch von Trypsin angegriffenen Peptidbindungen (21—22 und 29—30), an denen die stark basischen Aminosäurereste des Arginins (Rest 22) und des Lysins (Rest 29) mit ihren Carboxylgruppen beteiligt sind;

2. alle jene Bindungen, welche die „aromatischen Aminosäuren" Phenylalanin (Reste 1, 24 und 25) und Tyrosin (Reste 16 und 26) mittels ihrer Carboxylgruppen eingegangen sind und die zum Teil auch Chymotrypsin angreift;

3. die zahlreichen Bindungen, deren Hydrolyse von dem weniger selektiv wirkenden Pepsin katalysiert wird, mit Ausnahme der Verknüpfungen zwischen Glykokoll und Phenylalanin (Bindung 23—24) und zwischen Alanin und Leucin (Bindung 14—15);

4. eine Anzahl von Peptidbindungen, die von keinem der genannten drei Enzyme gespalten werden und die es verdienen, einzeln Erwähnung zu finden:

Zu dieser letzten Gruppe gehört die Bindung zwischen Asparagin und Glutamin (Bindung 3—4). Die besondere Spezifität des *Bacillus subtilis*-Enzyms für Bindungen dieser Art hat sich von uns bereits erfolgreich bei der Untersuchung der Reihenfolge der Aminosäurereste im Peptidhormon Oxytocin verwerten lassen[6]; in diesem kommt ebenfalls eine Bindung vor, die Asparagin und Glutamin miteinander verknüpft, allerdings in der umgekehrten Anordnung -Glu(NH_2)-Asp(NH_2)-, und die durch das bakterielle Enzym gespalten wird.

Ferner löst die Proteinase die Bindung von Cysteinsäure an Glykokoll, die sich im Substrat zweimal vorfindet (7—8 und 19—20); es ist schwer zu sagen, ob für die Spaltung dieser Bindungen die Tatsache maßgebend ist, daß an ihnen Cysteinsäure mit ihrer Carboxylgruppe oder eher, daß an ihnen Glykokoll mit seiner Aminogruppe Anteil hat. Für die letztere Alternative spricht der Befund, daß auch eine dritte Peptidbindung, an der ein Glykokollrest mit seiner Aminogruppe beteiligt ist (Bindung 22 bis 23), einen Angriffspunkt des Enzyms darstellt. Im übrigen wird von der bakteriellen Proteinase auch in Oxytocin eine ähnliche Peptidbindung (zwischen Leucin und Glykokoll) gespalten[6]. In diesem Zusammenhang ist darauf hinzuweisen, daß in der Fraktion *B* auch stets dort Hydrolyse eintritt, wo das nächsthöhere Homologe des Glykokolls, Alanin, mit seiner Aminogruppe in Peptidbindungen eingetreten ist (Bindungen 13—14 und 29—30). Diese Tatsache ist von

besonderem Interesse im Hinblick auf die enzymatische Umwandlung des Ovalbumins in Plakalbumin, bei der ebenfalls zwei Peptidbindungen gespalten werden, die Alaninresten benachbart sind.

Drei weitere Bruchstellen liegen in Nachbarschaft von Histidinresten; die gespaltenen Bindungen verknüpfen im intakten Substrat Glutamin bzw. Serin mit Histidin (4—5 bzw. 9—10) und Histidin mit Leucin (5—6).

Schließlich werden vom *Bacillus subtilis*-Enzym alle Bindungen gelöst, an denen Leucin mit seiner Carboxylgruppe beteiligt ist, und zwar nicht nur die eine Leu-Val-Bindung (11—12), welche auch von Pepsin, und jene zwischen Leucin und Tyrosin (15—16), die sowohl von Pepsin als auch von Chymotrypsin gespalten wird, sondern außerdem auch noch die Bindungen zwischen Leucin und Cysteinsäure (6—7) und zwischen Leucin und Valin (17—18).

Unter den zahlreichen Peptiden, die im Verlauf der vorliegenden Arbeit papierchromatographisch untersucht worden sind, um aus ihrer Struktur auf die proteolytische Spezifität der bakteriellen Proteinase rückzuschließen, durch deren Wirkung sie entstanden sind, befinden sich einige, die weder durch Hydrolyse mit Mineralsäure[12] noch durch enzymatische Spaltung[7] der „Fraktion *B*" früher erhalten worden sind; diese stellen daher zusätzliches Beweismaterial für die Formel dar, die für die „Fraktion *B*" aufgestellt worden ist[7]. Im besonderen sei hier auf die Peptide Gly-Ser (*M* 2), $CySO_3H$-[Gly, Ser] (*A* 1) und Leu-[$CySO_3H$, Gly, Ser] (*A* 3) hingewiesen, die alle für die Verknüpfung von Serin mit Glykokoll (Bindung 8 bis 9) Zeugnis ablegen; diese Peptidbindung ist äußerst empfindlich gegen saure Hydrolyse und war nach deren Verwendung in keinem einzigen der erhaltenen Peptide mehr vorhanden gewesen[12] und ihre Existenz konnte bislang nur aus der Zusammensetzung komplizierterer Bruchstücke im peptischen Hydrolysat der „Fraktion *B*" erschlossen werden. Auch die übrigen bei dieser Untersuchung erhaltenen Peptide sind in Übereinstimmung mit der für das Triakontapeptid vorgeschlagenen Struktur. Bloß unter den bei der Papierchromatographie in allen verwendeten Lösungsmitteln schnellaufenden Bestandteilen der neutralen Peptidfraktion, deren Trennung nur schwer und unvollkommen gelingt, scheint sich ein aus Phenylalanin und Leucin zusammengesetztes Peptid (*M* 16) vorzufinden, für dessen Herkunft und Entstehung derzeit keine befriedigende Erklärung gegeben werden kann.

Im Vergleich zu anderen Proteinasen, zu Trypsin, Chymotrypsin und Pepsin, ist das bakterielle Enzym mit einer sehr breiten Spezifität begabt. Sein Wirkungsspektrum, welches Peptidbindungen umfaßt, an denen basische (Arg, Lys, His) und saure ($CySO_3H$, Glu) Aminosäurereste, solche, die keine oder kleine Seitenketten tragen (Gly, Ala)

und solche, die große Seitenketten oder aromatische Strukturen besitzen (Leu, Phe, Tyr), beteiligt sind, scheint in der Tat weiter zu sein als das irgendeiner anderen wohldefinierten Proteinase. Es ist freilich noch zu klären, ob es sich bei dem kristallisierten und als elektrophoretisch homogen befundenen[2] bakteriellen Enzym wirklich um einen völlig einheitlichen Eiweißstoff handelt und ob ein einziges enzymatisch aktives „Zentrum" eines Eiweißkörpers für so vielfältige Wirkung verantwortlich gemacht werden kann.

Dieser Arbeit kam eine Zuwendung zugute, welche die *Rockefeller Foundation* dem Vorstand des II. Chemischen Laboratoriums der Universität Wien, Herrn Prof. *F. Wessely*, zur Unterstützung der unter seiner Leitung ausgeführten Arbeiten gewährt hat. Der Autor dankt hierfür sowie für die Hilfe, die er von der Österreichischen Akademie der Wissenschaften aus den Mitteln der *Seegen-Stiftung* erhalten hat.

Über die chemische Struktur des Oxytocins.

Von

H. Tuppy und H. Michl.

Aus dem II. Chemischen Laboratorium der Universität Wien.

(Eingelangt am 23. Juli 1953. Vorgelegt in der Sitzung am 8. Oktober 1953.)

Mit 3 Abbildungen.

Mit Perameisensäure oxydiertes Oxytocin wurde sowohl durch Säurehydrolyse als auch mit Hilfe eines bakteriellen Enzyms abgebaut. Die dabei entstehenden Peptide wurden nach chromatographischer Trennung chemisch charakterisiert. Aus ihrer Natur läßt sich die Struktur des Hormons erschließen:

CyS-Tyr-Ileu-Glu(NH_2)-Asp(NH_2)-CyS-Pro-Leu-Gly(NH_2).

Oxytocin, das uterusstimulierende Prinzip des Hirnanhanges, ist seiner chemischen Natur nach ein Peptid. Es wurde, ebenso wie auch das zweite Hormon des Hypophysenhinterlappens, Vasopressin, welches sowohl blutdrucksteigernde als auch antidiuretische Eigenschaften besitzt, in den letzten Jahren vor allem von *du Vigneaud* und seinen Mitarbeitern intensiv bearbeitet[1–8]. Beide Hormone enthalten, wie die Untersuchung

[1] *A. H. Livermore* und *V. du Vigneaud*, J. Biol. Chem. **180**, 365 (1949).
[2] *J. G. Pierce* und *V. du Vigneaud*, J. Biol. Chem. **182**, 359 (1950).
[3] *J. M. Mueller, J. G. Pierce, H. Davoll* und *V. du Vigneaud*, J. Biol. Chem. **191**, 309 (1951).
[4] *R. A. Turner, J. G. Pierce* und *V. du Vigneaud*, J. Biol. Chem. **193**, 359 (1951).
[5] *H. Davoll, R. A. Turner, J. G. Pierce* und *V. du Vigneaud*, J. Biol. Chem. **193**, 363 (1951).
[6] *J. G. Pierce, S. Gordon* und *V. du Vigneaud*, J. Biol. Chem. **199**, 929 (1952).
[7] *H. G. Kunkel, S. P. Taylor* und *V. du Vigneaud*, J. Biol. Chem. **200**, 559 (1953).
[8] *R. A. Turner, J. G. Pierce* und *V. du Vigneaud*, J. Biol. Chem. **191**, 21 (1951).

ihrer Hydrolysate erwiesen hat, acht Aminosäuren in äquimolekularer Menge und je drei Mole Ammoniak[2, 8]. Sechs von den acht Aminosäureresten kommen in beiden Peptiden vor: Tyrosin, Prolin, Glutaminsäure, Asparaginsäure, Glykokoll und Cystin. Oxytocin enthält außerdem noch je einen Leucin- und Isoleucinrest, Vasopressin je einen Arginin- und Phenylalaninrest.

Nachdem in letzter Zeit vor allem durch die Anwendung der Verteilungschromatographie auf Filtrierpapier[9] die Aufklärung der Reihenfolge der Aminosäurereste in kleineren und größeren Peptiden möglich geworden ist[10–12], schien es uns interessant, eine nähere Untersuchung des oxytocischen Hormons in Angriff zu nehmen. Die wichtigsten Resultate sind in einer vorläufigen Mitteilung kurz dargestellt worden[13]. In der vorliegenden Arbeit sollen die Versuche, die zur Aufstellung einer Oxytocinformel geführt haben, im einzelnen beschrieben werden.

Material und Methoden.

Oxytocin. Als Ausgangsmaterial diente das aus Rinderhypophysen gewonnene Präparat „*Pituisan*" der Firma *Sanabo*, Wien, das uns von den Herstellern in freundlicher und großzügiger Weise in Form eines Trockenpulvers zur Verfügung gestellt worden ist. Das mit Äther und Petroläther entfettete und von einer geringen Menge eines in 0,05%iger Essigsäure unlöslichen Produkts befreite Material besaß eine Aktivität von 48 I. E./mg. Es wurde in der von *Livermore* und *du Vigneaud* angegebenen Weise[1] aus seiner Lösung in verd. Essigsäure durch 6maliges Ausschütteln mit Butanol-(2) extrahiert. Die Butanolextrakte wurden durch Waschen mit 2 m Phosphatpuffer vom pH 6,8 gereinigt, mit $MgSO_4$ getrocknet und bei niedriger Temperatur eingeengt. Der ölige Rückstand wurde mit 0,05%iger Essigsäure aufgenommen, Ungelöstes abzentrifugiert und die klare Lösung im gefrorenen Zustand getrocknet. Die Aktivität des so erhaltenen, fast reinweißen und flaumigen Produkts betrug 135 I. E./mg, in einem anderen Versuch 177 I. E./mg.

Obwohl die reinsten, von *Pierce*, *Gordon* und *du Vigneaud* mit Hilfe der Gegenstromverteilung erhaltenen Oxytocinpräparate[6] eine Aktivität von bis zu 490 I. E./mg besaßen und das von uns unter alleiniger Verwendung der Butanolextraktion erhaltene Präparat bedeutend weniger aktiv war, zeigten doch papierelektrophoretische und -chromatographische Untersuchungen, daß unser Produkt nur eine einzige Peptidkomponente enthielt. Für den niedrigen Wert der biologischen Aktivität scheinen Begleitstoffe verantwortlich zu sein, die einer anderen chemischen Körperklasse angehören.

Elektrophorese. Das Oxytocinpräparat wurde der Elektrophorese in

[9] *R. Consden, A. H. Gordon* und *A. J. P. Martin*, Biochemic. J. **38**, 224 (1944).

[10] *R. Consden, A. H. Gordon* und *A. J. P. Martin*, Biochemic. J. **41**, 590 (1947).

[11] *F. Sanger* und *H. Tuppy*, Biochemic. J. **49**, 463, 481 (1951).

[12] *F. Sanger* und *E. O. P. Thompson*, Biochemic. J. **53**, 353, 366 (1953).

[13] *H. Tuppy*, Biochim. Biophys. Acta **11**, 449 (1953).

Filtrierpapier bei Spannungsgefällen von 20 bis 40 Volt/cm[14] unterworfen. Bei Behandlung der Papierstreifen mit Bromphenolblau[7] oder Ninhydrin wurde nur ein einziger anfärbbarer Bestandteil gefunden; dieser ließ sich weder bei Verwendung von Pyridin-Essigsäure-Puffergemischen[15] bei pH 4 oder 5 noch bei Befolgung der von *Kunkel*, *Taylor* und *du Vigneaud*[7] angegebenen Prozedur im schwach alkalischen pH-Bereich weiter zerlegen. Auch die quantitative Auswertung eines bei pH 8 entwickelten Elektrophoresediagramms nach der Zylinderlinsen-Graukeilmethode[16] spricht für die Einheitlichkeit der Peptidkomponente (Abb. 1).

Papierchromatographie. Das oxytocische Präparat wurde mit dem Butanol-Essigsäure-Gemisch von *Partridge*[17] auf Filtrierpapier chromatographiert; Anfärbung mit Bromphenolblau[7] förderte einen durch „tailing" etwas in die Länge gezogenen Fleck mit einem R_F-Wert von 0,37 zutage; nur in der Nähe der Lösungsmittelfront (bei R_F 0,97) trat noch eine sehr schwache Färbung auf.

Abb. 1. Elektrophorese des oxytocischen Produkts auf Filtrierpapier. Anfärbung mit Bromphenolblau[7]; Schattenkurve. Dauer der Elektrophorese: 2 Stdn. Veronalpuffer pH 8,0, 0,1 m. 20 Volt/cm; 5 mA. Der Pfeil bezeichnet den Startpunkt. Die Anode befindet sich auf der rechten Seite.

Die *Bestimmung der biologischen Aktivität* wurde von *A. Lindner* und *W. Schneider* im Pharmakologischen Institut der Universität Wien vorgenommen. Es fand hierbei im wesentlichen eine Methode am isolierten Rattenuterus nach *Holton*[18] Verwendung, die von *Lindner*, *Schneider* und *Stumpf*[19] etwas modifiziert wurde.

Oxydation des Oxytocins mit Perameisensäure. Da bei der chromatographischen Untersuchung cystinhaltiger Peptide Schwierigkeiten auftreten, wurde Oxytocin vor dem hydrolytischen Abbau mit Perameisensäure oxydiert; hierbei erfährt der Cystinrest des Peptidhormons Spaltung unter Bildung von zwei Cysteinsäureresten, während alle Peptidbindungen unversehrt erhalten bleiben. Die Oxydation von Cystinresten im Peptidverband zu Cysteinsäureresten war erstmals von *Sanger*[20] bei der Untersuchung der Peptidketten des Insulinmoleküls verwendet worden; sie wurde vor uns bereits von *Mueller*, *Pierce*, *Davoll* und *du Vigneaud*[3] auf Oxytocin angewendet.

10,2 mg des auf die oben beschriebene Weise erhaltenen oxytocischen Materials wurden zu weiterer Reinigung 4mal mit je 2 ccm heißem Aceton extrahiert. Zum ungelösten Rückstand wurde eine aus 9 Teilen 87%iger

---

[14] *H. Michl*, Mh. Chem. **83**, 737 (1952).
[15] *H. Michl*, Mh. Chem. **82**, 489 (1951).
[16] *H. Michl*, Mh. Chem. **83**, 210 (1952).
[17] *S. M. Partridge*, Biochemic. J. **42**, 238 (1948).
[18] *P. Holton*, Brit. J. Pharmacol. **3**, 328 (1948).
[19] *A. Lindner*, *W. Schneider* und *Ch. Stumpf*, Scient. Pharmaceut. **20**, 224 (1952).
[20] *F. Sanger*, Biochemic. J. **44**, 126 (1949).

Ameisensäure und 1 Teil 30%igen Wasserstoffsuperoxyds bestehende Mischung (0,12 ccm) gefügt, die $^1/_2$ Std. vor dem Zusatz bereitet worden war. Nach 30 Min. währender Einwirkung bei Zimmertemp. wurde die Reaktionsmischung zur Zerstörung überschüssiger Perameisensäure mit Wasser versetzt, bei niedriger Temperatur zur Trockene verdampft, nochmals mit Wasser aufgenommen und wieder zur Trockene gebracht.

Ein kleiner Teil des oxydierten Produkts wurde mit 5,7 n HCl vollständig hydrolysiert; im Hydrolysat wurden papierchromatographisch die acht Aminosäuren Cysteinsäure, Asparaginsäure, Glutaminsäure, Glykokoll, Tyrosin, Leucin, Isoleucin und Prolin festgestellt, sowie die bei der Umsetzung mit Perameisensäure aus Tyrosin in wechselnder Menge hervorgehende, als Tyrosin X bezeichnete[11] Substanz. In diesem Befund sehen wir einen weiteren Beweis für die Reinheit der Peptidkomponente im oxytocischen Material; wäre das Oxytocin etwa durch nennenswerte Mengen Vasopressin verunreinigt, müßte sich dies durch die Anwesenheit von Arginin und Phenylalanin im Hydrolysat kundtun.

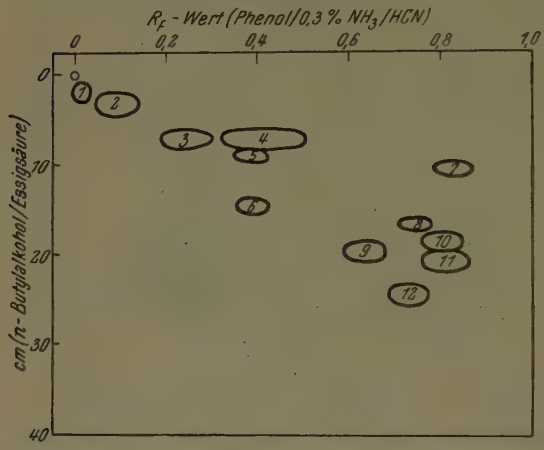


Abb. 2. Chromatogramm des aus oxydiertem Oxytocin mittels konz. HCl erhaltenen Teilhydrolysats *P*. Vgl. Tabelle 1.

Partielle Hydrolyse und Untersuchung des Hydrolysats. Das mit Perameisensäure oxydierte Produkt wurde 8 Tage lang mit konz. HCl auf 37° erhitzt. Das im folgenden mit dem Buchstaben *P* bezeichnete Partialhydrolysat wurde bei Zimmertemp. im Exsikkator über Ätzkali eingedunsten gelassen, der Rückstand zur Entfernung festgehaltener Salzsäure mehrmals mit Wasser aufgenommen und wieder zur Trockene gebracht, hierauf halbiert, je eine Hälfte auf je einen Bogen Whatman Nr. 4-Filtrierpapier gebracht und der zweidimensionalen Verteilungschromatographie unterworfen. Die einzelnen über das Chromatogramm verteilten freien Aminosäuren und Peptide wurden auf den Papierbögen lokalisiert und aus ihnen eluiert. Zur näheren Charakterisierung der Peptide diente die Totalhydrolyse und die Dinitrophenylierung mit nachfolgender Hydrolyse[21]. Einzelheiten dieser Methoden sind in früheren Arbeiten mitgeteilt worden[11, 22].

Mit Hilfe der eindimensionalen Papierchromatographie lassen sich nicht alle acht Aminosäuren, die im Hydrolysat des oxydierten Oxytocins und seiner Abbaupeptide gefunden werden, in einem Versuch identifizieren. Zweidimensionale Chromatographie andererseits ist bei gleichzeitiger Untersuchung zahlreicher Peptide hemmend und kostspielig. Wir schlugen daher einen Mittelweg ein: Die Aminosäuregemische wurden zuerst eindimensional mit Phenol/0,3% NH_3/HCN entwickelt, wobei sich die langsamer laufenden

[21] *F. Sanger*, Biochemic. J. **39**, 507 (1945).
[22] *H. Tuppy*, Mh. Chem. **84**, 996 (1953).

„Spot" Nr. (Abb. 2)	Farbe mit Ninhydrin	Nach Hydrolyse nachgewiesene Aminosäuren	Nach Dinitrophenylierung und Hydrolyse nachgewiesene		Struktur
			DNP-Aminosäuren	Aminosäuren	
P 1	violett	$CySO_3H$ (× ×) Asp (× ×)	DNP-Asp (×)	$CySO_3H$ (× ×)	Asp-$CySO_3H$
P 2	violett	$CySO_3H$ (× × ×)			$CySO_3H$
P 3	violett	Asp (× × ×)			Asp
P 4	bräunlichviolett	Gly (× × × × ×)			Gly
P 5	violett	Glu (× ×)			Glu
P 6	gelb → violett	$CySO_3H$ (× ×) Tyr (× ×)	DNP-$CySO_3H$ (×) O-DNP-Tyr (?)		$CySO_3H$-Tyr
P 7	gelb	Pro (× × ×)			Pro
P 8	bräunlichviolett	$CySO_3H$ (×) Leu (× ×) Pro (× ×)	DNP-$CySO_3H$ (× ×)	Leu (× ×) Pro (×)	$CySO_3H$-[Leu, Pro]
P 9	violett	Glu (× × × ×) Ileu (× × ×)	DNP-Ileu (× × ×)	Glu (× × ×)	Ileu-Glu
P 10	violett	Gly (×) Leu (× ×)	DNP-Leu (×)	Gly (× ×)	Leu-Gly
P 11	violett	Leu (× × × ×) Ileu (×)			Leu + Ileu
P 12	violett	Glu (× ×) Tyr (×) Ileu (×)		Glu (×) Ileu (×)	Tyr-[Glu, Ileu]

Aminosäuren Cysteinsäure, Asparaginsäure, Glutaminsäure, Glykokoll und Tyrosin klar voneinander trennen. Die mit einem R_F-Wert von 0,84 bis 0,90 wandernden und voneinander nicht geschiedenen Aminosäuren Leucin, Isoleucin und Prolin wurden gemeinsam aus dem nahe der Lösungsmittelfront gelegenen Teil des Chromatogramms eluiert, bevor dieses zur Sichtbarmachung der übrigen Aminosäuren mit einer 0,1%igen alkohol. Ninhydrinlösung besprengt worden war; sie wurden durch eine zweite eindimensionale chromatographische Trennung, diesmal mit wassergesättigtem tert.-Amylalkohol als Lösungsmittel, eindeutig identifiziert. Hierbei findet für Leucin und Isoleucin die Farbreaktion mit Ninhydrin, für Prolin vorteilhaft die Blaufärbung mit Isatin[23] Verwendung.

Enzymatischer Abbau des oxydierten Oxytocins mit einer bakteriellen Proteinase. Für die enzymatische Hydrolyse des Peptidhormons erwies sich eine von *Bacillus subtilis* produzierte Proteinase[24], die sich durch ihre Fähigkeit, Ovalbumin in Plakalbumin zu verwandeln, auszeichnet[25], als besonders geeignet. Das Enzym, mit dessen proteolytischer Spezifität sich die vorhergehende Mitteilung befaßt hat[22], war eine Gabe der Herren Prof. *K. Linderstrøm-Lang* und Ing. *M. Ottesen*, Kopenhagen.

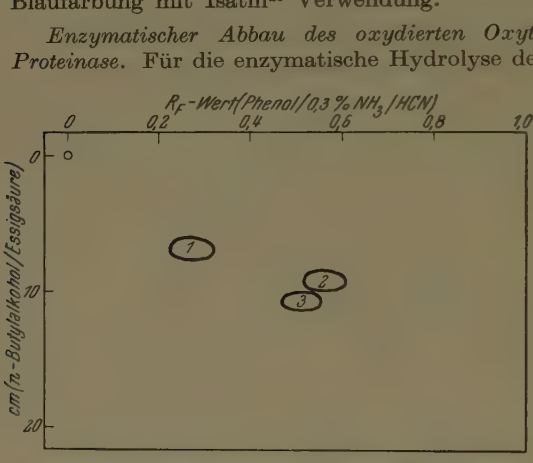


Abb. 3. Chromatogramm der sauren Fraktion *S* des enzymatischen Hydrolysats. Vgl. Tabelle 2.

10,0 mg unseres Oxytocinpräparates wurden mit Perameisensäure oxydiert (siehe oben). Das trockene Oxydationsprodukt wurde in 0,15 ccm Wasser aufgenommen und mit eben soviel Natriumbikarbonat versetzt, daß das pH einen Wert von zirka 7,3 erreichte. Nun wurde eine Lösung von 0,1 mg *Bacillus subtilis*-Proteinase in 0,15 ccm Wasser hinzugefügt und die Mischung 23 Stdn lang bei 37° inkubiert. Die proteolytische Hydrolyse ließ sich dadurch beenden, daß das pH mit Eisessig auf 3,5 gebracht wurde; bei dieser Wasserstoffionenkonzentration wird das Enzym rasch inaktiviert.

Ionophorese. Nach Einstellen des pH auf den Umschlagspunkt von Methylrot folgte eine ionophoretische Auftrennung des durch die enzymatische Hydrolyse gewonnenen Gemisches in 3 Fraktionen: eine saure Fraktion *S*, eine neutrale Fraktion *N* und eine basische Fraktion *B*. Die Ionophorese, deren Ausführung früher beschrieben worden ist[11, 22], dauerte 40 Min. Der Strom erreichte ein Maximum von 68 mA und fiel zu Ende des Versuches auf 30 mA. Die drei erhaltenen Fraktionen wurden getrennt aufgearbeitet und chromatographisch untersucht.

[23] *R. Acher, Cl. Fromageot* und *M. Jutisz*, Biochim. Biophys. Acta **5**, 81 (1950).

[24] *A. V. Güntelberg* und *M. Ottesen*, Nature **170**, 802 (1952).

[25] *K. Linderstrøm-Lang* und *M. Ottesen*, C. r. trav. lab. Carlsberg, Sér. I **26**, Nr. 16 (1949).

Tabelle 2. Enzymatischer Abbau des oxydierten Oxytocins mit der *Bacillus subtilis*-Proteinase.

„Spot" Nr.	Farbe mit Ninhydrin	Nach Hydrolyse nachgewiesene Aminosäuren	Nach Dinitrophenylierung und Hydrolyse nachgewiesene		Struktur
			DNP-Aminosäuren	Aminosäuren	
S 1	gelb → violett	$CySO_3H$ (×) Tyr (×)			[$CySO_3H$, Tyr]
S 2	gelb → violett	$CySO_3H$ (× ×) Asp (× ×) Leu (× ×) Pro (× ×)	DNP-Asp (× ×)	$CySO_3H$ (× ×) Leu (× × ×) Pro (× × ×)	Asp(NH_2)-[$CySO_3H$, Leu, Pro]
S 3	gelb → violett	$CySO_3H$ (× ×) Glu (× × ×) Tyr (× ×) Ileu (× ×)	DNP-$CySO_3H$ (× ×) O-DNP-Tyr (×)	Glu (× ×) Ileu (× ×)	$CySO_3H$-[Glu(NH_2), Tyr, Ileu]
N 1		Glu (×) Ileu (×)	DNP-Ileu (?)		Ileu-Glu(NH_2)*
B 1	gelb → violett	Gly (× × ×)			Gly(NH_2)**

* *N* 1 ist nicht identisch mit *P* 9; es wandert in Phenol/0,3% NH_3/HCN beträchtlich schneller als *P* 9 und wird in der neutralen Peptidfraktion gefunden; beides spricht dafür, daß *N* 1 nicht Ileu-Glu, sondern Ileu-Glu(NH_2) ist.

** *B* 1 ist nicht freies Glykokoll; es gibt mit Ninhydrin eine anfangs gelbe Farbe, während Glykokoll sich sofort violett färbt; es wird in der basischen Fraktion gefunden, während Glykokoll und Peptide, die sich ausschließlich aus Glycinresten zusammensetzen, in der neutralen Fraktion gefunden werden müßten; das chromatographische Verhalten von *B* 1 ist mit dem von Glycinamid identisch.

Ergebnisse.

Die mit dem Säurehydrolysat *P* des oxydierten Oxytocins erhaltenen Resultate sind in Abb. 2 und Tabelle 1 dargestellt. Abb. 3 gibt ein Chromatogramm der sauren Peptidfraktion *S* des enzymatischen Hydrolysats wieder; die mit allen drei Fraktionen *S*, *N* und *B* des enzymatischen Abbauversuches gewonnenen Ergebnisse sind in Tabelle 2 zusammengefaßt.

Auf Grund der früheren Befunde *du Vigneauds* und seiner Mitarbeiter, denen zufolge sich das Oxytocinmolekül ausschließlich aus acht Aminosäureresten, die im Verhältnis 1 : 1 zueinander stehen und peptidartig verknüpft sind, sowie aus drei Resten amidartig gebundenen Ammoniaks zusammensetzt, läßt sich aus unseren eigenen Versuchsergebnissen die chemische Struktur des Hormons ableiten.

Die beiden Dipeptide $CySO_3H$-Tyr (*P* 6) und Ileu-Glu (*P* 9) geben zu erkennen, daß die Reihenfolge der Aminosäurereste im Tetrapeptid *S* 3 $CySO_3H$-Tyr-Ileu-Glu sein muß; das Tripeptid Tyr-[Ileu, Glu] (*P* 12) erbringt einen zusätzlichen Beweis für die Richtigkeit dieser Schlußfolgerung. Aus der Kenntnis des Dipeptids Asp-$CySO_3H$ (*P* 1), des Tripeptids $CySO_3H$-[Leu, Pro] (*P* 8) und des Dipeptids Leu-Gly (*P* 10) folgt ferner, daß die Sequenz der Aminosäurereste im zweiten Tetrapeptid des enzymatischen Hydrolysats, *S* 2, Asp-$CySO_3H$-Pro-Leu lauten muß.

In den oben formulierten Tetrapeptidsequenzen dürften sowohl der Glutaminsäure- als auch der Asparaginsäurerest in Form ihrer Amide Glutamin und Asparagin vorliegen. Die Abwesenheit freier Carboxylgruppen in Oxytocin war schon von *Turner*, *Pierce* und *du Vigneaud* angenommen worden[8]. Daß nun in der Tat der in Peptidbindung stehende Glutaminsäurerest keine freie γ-Carboxylgruppe trägt, geht daraus hervor, daß das im enzymatischen Hydrolysat aufgefundene, bei der Hydrolyse Glutaminsäure und Isoleucin liefernde Dipeptid (*N* 1) in der neutralen Peptidfraktion gefunden wird. Dafür, daß auch die β-Carboxylgruppe des Asparaginsäurerestes mit Ammoniak zu einer Säureamidgruppe vereint ist, liegt kein ähnlicher direkter Hinweis vor, doch scheint diese Annahme nicht unbillig und jedenfalls die beste Erklärung für das Vorhandensein von drei Molen Ammoniak im Hydrolysat des Oxytocins zu sein.

Der Ursprung des dritten, bei der Hydrolyse gefundenen Mols Ammoniak muß im basischen Produkt *B* 1 gesucht werden; *B* 1, bei dessen Hydrolyse Glykokoll als einzige Aminosäure entsteht, gibt sich dadurch und durch sein chromatographisches Verhalten als Glycinamid zu erkennen.

Der Glycinamidrest ist als der C-terminale Aminosäurerest, als das Endglied der Peptidkette des Oxytocins anzusehen. Nun ist Glykokoll, wie das Dipeptid *P* 10 zeigt, mit Leucin verknüpft; daraus ergibt sich

daß das Tetrapeptid *S* 2, $Asp(NH_2)$-$CySO_3H$-Pro-Leu, welches Leucin als carboxyl-endständigen Rest trägt, das Mittelstück der Peptidkette des oxydierten Oxytocins repräsentiert. Sodann bleibt keine andere Wahl, als im anderen Tetrapeptid $CySO_3H$-Tyr-Ileu-$Glu(HN_2)$ (*S* 3) die N-terminale Sequenz des Peptidmoleküls zu sehen. Die Formel des oxydierten Oxytocins ist demnach

$$CySO_3H\text{-Tyr-Ileu-Glu}(NH_2)\text{-Asp}(NH_2)\text{-}CySO_3H\text{-Pro-Leu-Gly}(NH_2).$$

In dieser Formel bildet Cysteinsäure das erste Glied der Kette von Aminosäureresten; dies steht in Einklang mit dem von *Davoll*, *Turner*, *Pierce* und *du Vigneaud* mitgeteilten Befund[5], daß der Cystinrest des oxytocischen Hormons bei dessen Umsetzung mit Fluordinitrobenzol[21] dinitrophenyliert wird und somit eine freie α-Aminogruppe besitzt.

Das bakterielle Enzym, welches zur Aufklärung der Reihenfolge der Aminosäurereste im oxydierten Oxytocin herangezogen worden ist, spaltet dessen Peptidkette zwischen Glutamin und Asparagin, zwischen Leucin und Glycinamid, sowie in geringerem Ausmaß zwischen Tyrosin und Isoleucin:

$$CySO_3H\text{-Tyr}\downarrow\text{-Ileu-Glu}(NH_2)\downarrow\text{-Asp}(NH_2)\text{-}CySO_3H\text{-Pro-Leu}\downarrow\text{-Gly}(NH_2).$$

Eine sehr ähnliche Spezifität hat die *Bacillus subtilis*-Proteinase bei ihrer Einwirkung auf die „Fraktion B" des oxydierten Insulins gezeigt[22]. Hierbei ist unter anderem Spaltung einer Bindung eingetreten, die Glutamin und Asparagin, allerdings in der umgekehrten Reihenfolge -$Asp(NH_2)$-Glu(NH_2)-, miteinander verknüpft. Ferner sind vom bakteriellen Enzym alle jene Peptidbindungen der „Fraktion B", an denen Glykokoll mit seiner Aminogruppe, Leucin mit seiner Carboxylgruppe und Tyrosin mit seiner Carboxylgruppe beteiligt sind, angegriffen worden.

Die in der Peptidkette des oxydierten Oxytocins vorkommenden zwei Cysteinsäurereste sind bei der Oxydation des Hormons mit Perameisensäure aus den zwei Hälften eines einzigen Cystinrestes hervorgegangen. Es folgt daraus, daß das oxytocische Hormon durch eine einzige Peptidkette, die durch die Schwefelatome der zwei halben Cystinreste (CyS) in die Form einer Schleife zusammengebunden ist, wiedergegeben werden muß:

$$CyS\text{-Tyr-Ileu-Glu}(NH_2)\text{-Asp}(NH_2)\text{-}CyS\text{-Pro-Leu-Gly}(NH_2).$$

Vor kurzem beschrieben *Acher*, *Chauvet* und *Fromageot* die chromatographische Trennung und Charakterisierung einiger Peptide aus einem Säurehydrolysat des Vasopressins[26]. Aus deren Natur folgern die Autoren die Anwesenheit einer Aminosäurefolge Pro-Arg-Gly-Glu in diesem

[26] *R. Acher*, *J. Chauvet* und *P. Fromageot*, Biochim. Biophys. Acta 9, 471 (1952).

ebenfalls aus Rinderhypophysen isolierten Hormon. Ein Vergleich dieser Sequenz mit der Struktur des Oxytocins läßt erkennen, daß sich die beiden Hypophysenhinterlappenhormone trotz ihrer ähnlichen Zusammensetzung voneinander in der Reihenfolge der Aminosäurereste beträchtlich unterscheiden müssen.

Dieser Arbeit kam eine Zuwendung zugute, welche die *Rockefeller Foundation* dem Vorstand des II. Chemischen Laboratoriums der Universität Wien, Herrn Prof. *F. Wessely*, zur Unterstützung der unter seiner Leitung ausgeführten Arbeiten gewährt hat. Wir danken hierfür sowie für die Hilfe, die wir von der Österreichischen Akademie der Wissenschaften aus den Mitteln der *Seegen-Stiftung* erhalten haben.

ω-Azidoacetophenone und ihre katalytische Reduktion*.

(Über Azidoverbindungen, 1. Mitteilung.)

Von

H. Bretschneider und H. Hörmann.

Aus dem Institut für Organische und Pharmazeutische Chemie der Universität Innsbruck.

Eingelangt am 9. Juli 1953. Vorgelegt in der Sitzung am 8. Oktober 1953.)

Es wird die Herstellung verschiedener ω-Azidoacetophenone und ihre Überführung durch ein- oder zweistufige katalytische Reduktion in die entsprechenden Phenylalkanon- und Phenylalkanolamine beschrieben.

ω-Aminoacetophenone mit *primärer* Aminogruppe, $Ar \cdot CO \cdot CH_2 \cdot NH_2$ nd vornehmlich ihre Reduktionsprodukte, die ihnen entsprechenden arbinole $Ar \cdot CH(OH) \cdot CH_2 \cdot NH_2$, sind neuerdings von größerem nteresse geworden, da ein körpereigener Vasorpressor, das Arterenol[1], nd ein Antibiotikum, das Chloramphenicol[2], zu dieser Klasse von arbinolen gehören.

Die formal kürzeste Synthese dieser Verbindungen besteht im Umsatz on ω-Halogenacetophenonen mit Ammoniak:

$Ar \cdot CO \cdot CH_2 \cdot X + 2\,NH_3 \rightarrow Ar \cdot CO \cdot CH_2 \cdot NH_2 + NH_4Cl$ (Reaktionsfolge 1).

Die Anwendbarkeit dieser Reaktion ist durch konstitutionelle Voredingungen aber insofern eingeschränkt, als *im allgemeinen* ω-Aminoacetophenone mit primärer (aber auch sekundärer) Aminogruppe nur als

* Auszugsweise vorgetragen anläßlich des Chemikertreffens in Innsbruck, 1. 3. 1953.

[1] a: *Z. M. Bacq*, Ann. Physiol. **10**, 467 (1934). — b: *Z. M. Bacq* und *. Fredericq*, Arch. intern. Physiol. **40**, 454 (1935). — c: *J. M. Crismon* nd *M. L. Tainter*, J. Pharmacol. **64**, 190 (1938). — d: *C. M. Greer* al., id. **62**, 189 (1938). — e: *R. L. Stehle* und *H. C. Ellsworth*, ibid. **59**, 114 937). — f: *U. S. von Euler*, Acta Physiol. Scand. **12**, 73 (1946).

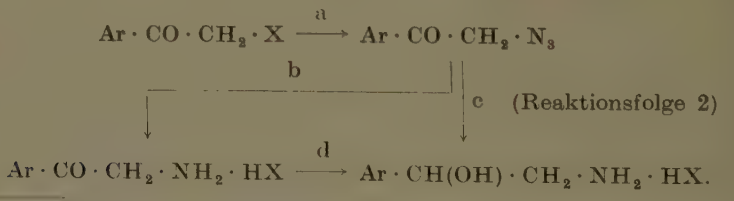
[2] *M. C. Rebstock, H. M. Crooks jr., J. Controulis* und *Qu. R. Bartz*, J. mer. Chem. Soc. **71**, 2458 (1949).

Salze beständig sind, als Basen jedoch sehr leicht in bimolekularer Reaktion Ringschluß zu Dihydropyrazinen erleiden, die selbst (im Falle der primären Aminoketone) durch Luftsauerstoff weiter zu Pyrazinen oxydiert werden[3]. Von diesen Sekundärprodukten sind nur die instabilen Dihydropyrazine durch starke Säuren in die Aminoketonchlorhydrate rückzuspalten.

Stabilisierend wirkt auf Aminoketonbasen mit primärer Aminogruppe unter anderem die Substitution im Benzolkern durch Hydroxylgruppen in 4- oder 3,4-Stellung, 2-Oxy-ω-aminoacetophenon wird hingegen als nicht stabil beschrieben[4]. *A. Gero*[5] bringt in einer jüngst erschienenen Arbeit, in welcher weitere Literatur zur Dihydropyrazinbildung zu finden ist, eine ansprechende elektronentheoretische Erklärung über die stabilisierende Wirkung der 4-ständigen Hydroxylgruppe im 4-Oxy- und 3,4-Dioxyaminoacetophenon. Nach Reaktionsfolge 1 ist demnach z. B. ω-Aminoacetophenon nicht darstellbar, wohl aber 3,4-Dioxy-ω-aminoacetophenon[6].

An Stelle des direkten Ersatzes von Halogen in ω-Halogenacetophenonen durch die Aminogruppe mit Ammoniak wurden folgende Substitutionsprodukte des Ammoniaks zum Umsatz gebracht und in den Reaktionsprodukten die Erzeugung der primären Aminogruppe in einer zweiten Reaktion durch Hydrolyse (a, c) bzw. Hydrogenolyse (b) vorgenommen: a) Phthalimid[3, 7], b) Dibenzylamin[8], c) Urotropin[9]. Die letztgenannte Methode (c) scheint bisher die größte Verbreitung gefunden zu haben. Die Reindarstellung der Aminoketonhydrochloride ist durch Arbeiten *Reicherts*[10, 11] verbessert worden, doch muß dies durch Einfügen einer weiteren Zwischenstufe erkauft werden.

In vorliegender Arbeit sollte orientierend untersucht werden, ob man durch Umsatz verschiedener ω-Halogenacetophenonderivate mit Natriumazid zu den ω-Azidoverbindungen (a) und durch deren katalytische Reduktion zu den reinen, nicht durch sekundäre oder tertiäre Aminoderivate verunreinigten Phenylalkanonaminen (b) oder direkt zu den Phenylalkanolaminen (c) gelangen kann. [Die Reduktion der Phenylalkanon- zu den Phenylalkanolaminen (d) ist wiederholt beschrieben und daher von geringem Interesse.]



[3] *S. Gabriel*, Ber. dtsch. chem. Ges. **41**, 1132 (1908).
[4] *F. Tutin*, J. Chem. Soc. London **97**, 2495 (1910).
[5] *A. Gero*, J. Org. Chem. **16**, 1222 (1951).
[6] *F. Stolz*, Ber. dtsch. chem. Ges. **37**, 4154 (1904).
[7] *C. Goedeckenmeyer*, Ber. dtsch. chem. Ges. **21**, 2685 (1888).
[8] *R. Simonoff* und *W. H. Hartung*, J. Amer. Pharmaceut. Assoc. **35**, 306 (1946).
[9] *C. Mannich* und *F. Hahn*, Ber. dtsch. chem. Ges. **44**, 1546 (1911).
[10] *B. Reichert* und *H. Baege*, Pharmazie **2**, 451 (1947).
[11] *B. Reichert* und *H. Baege*, Pharmazie **3**, 209 (1948).

Die Frage kann eindeutig, besonders hinsichtlich der Allgemeingültigkeit der Methode bejaht werden; es ist anzunehmen, daß sich bei genauerer Bearbeitung der gewählten Beispiele die Ausbeuten noch weiter verbessern lassen, so daß der Methodik zumindest für Einzelfälle eine Überlegenheit vor anderen Verfahren zugesprochen werden dürfte. Die breite Anwendbarkeit der Reaktion ist vornehmlich durch den völlig indifferenten Charakter des Austausches von Halogen gegen den Azidrest gegeben.

Die ω-Azidoacetophenone, deren einfachster Vertreter, das ω-Azidoacetophenon (II) selbst[12], schon lange bekannt ist, lassen sich durch Umsatz der Halogenketone mit Natriumazid (mit einer einzigen Ausnahme stets in molarer Menge eingesetzt) in mit Wasser mischbaren organischen Lösungsmitteln, wie Alkohol (Versuche 1, 4) oder Aceton (Versuch 12) oder rein wäßr. Lösung und kontinuierlicher Chloroformextraktion (Versuch 8), in guter Ausbeute (70 bis 90%) gewinnen. Mit Ausnahme des bei 17° schmelzenden und nicht gut lagerfähigen Azidoacetophenons zeigten die anderen dargestellten Azidoverbindungen Schmelz- bzw. Zersetzungspunkte, die über 100° liegen und erwiesen sich als gut haltbar. Es wurde sogar ein unzersetzt bei 115° schmelzendes Azid beobachtet (Versuch 4). Während die katalytische Reduktion von α-Azidocarbonsäureestern zu α-Aminosäureestern in neutraler Lösung schon vor längerer Zeit untersucht wurde und präparative Bedeutung erlangt hat[13, 14, 15],

$$\mathrm{R \cdot \underset{\displaystyle N_3}{\underset{|}{CH}} \cdot CO_2 \cdot C_2H_5 + H_2 \rightarrow R \cdot \underset{\displaystyle NH_2}{\underset{|}{CH}} \cdot CO_2 \cdot C_2H_5 + N_2} \quad \text{(Reaktionsfolge 3)},$$

ist unseres Wissens in der wissenschaftlichen Literatur über die Reduktion von Azidoacetophenonderivaten noch nichts veröffentlicht. Infolge der nach oben Gesagtem zu erwartenden Unbeständigkeit der meisten freien Basen der angestrebten Aminoacetophenonderivate wurde die Hydrierung der Azidoketone in *saurer* Lösung vorgenommen. Es mußte daher mit dem eventuellen Eintritt einer in einem Patent der Knoll A. G.[16] erwähnten säurekatalysierten Spaltreaktion der Azidoketone gerechnet werden, wobei — allerdings erst beim Kochen — 1,2-Dicarbonylverbindungen in sehr guter Ausbeute entstehen:

$$\mathrm{R \cdot CO \cdot \underset{\displaystyle N_3}{\underset{|}{CH}} \cdot R' \xrightarrow[-N_2]{H^+} R \cdot CO \cdot \underset{\displaystyle NH}{\underset{\|}{C}} \cdot R' \xrightarrow{H_2O} R \cdot CO \cdot CO \cdot R' + NH_3}$$

(Reaktionsfolge 4).

---

[12] *M. Forster* und *R. Müller*, J. Chem. Soc. London **97**, 140 (1908).

[13] *A. Bertho* und *J. Maier*, Ann. Chem. **498**, 50 (1932).

[14] *K. Freudenberg, H. Eichel* und *F. Leutert*, Ber. dtsch. chem. Ges. **65**, 1183 (1932).

[15] Über eine Anwendung zur Synthese des Serins soll demnächst berichtet werden.

[16] Knoll A. G., D. R. P. 573722; Frdl. **19**, 1475.

Unser präparativer Befund, daß die Darstellung der Aminoacetophenone in guter Ausbeute nur bei Anwendung relativ größerer Katalysatormengen (5% Pd-Metall auf Azidoketon in Form von Pd-Kohle) verläuft, könnte vielleicht auf die infolge zu geringer Hydriergeschwindigkeit in Konkurrenz tretende säurekatalysierte Zersetzung der Aminoketone hinweisen. Diese Annahme bedarf jedoch der experimentellen Bestätigung, weil als Nebenreaktion auch die Hydrogenolyse des Azidorestes in Betracht zu ziehen ist, analog der sehr leicht erfolgenden Hydrogenolyse des ω-Chloracetophenon[17], und ferner manchmal auch

$$Ar \cdot CO \cdot CH_2 \cdot N_3 \xrightarrow{H_2} Ar \cdot CO \cdot CH_3 + N_3H \qquad \text{(Reaktionsfolge 5)}$$

Hydrogenolysen von Phenacylaminen beobachtet wurden *(Baltzly)*[18].

Bei der katalytischen Hydrierung der Azidogruppe wird pro Mol aufgenommenen Wasserstoff ein Mol Stickstoff frei, so daß zunächst keine Volumsänderung feststellbar ist, und das Ende der Reaktion empirisch oder an der beginnenden Wasserstoffabsorption, die anscheinend stets *nach* der Umwandlung der Azidogruppe einsetzt, erkannt werden muß. Die Stufe des Aminoketons kann beim Arbeiten in Eisessiglösung gut festgehalten werden (Versuche 2, 5 und 13), da in diesem Medium auch auf Zusatz von Perchlorsäure (Versuch 2b) keine Hydrierung erfolgt. Wird in alkoholisch mineralsaurer Lösung gearbeitet, setzt nach etwa zweistündigem Schütteln bei Zimmertemperatur weitere Reduktion zum Carbinol, kenntlich an der Wasserstoffaufnahme, ein, die aber meist langsamer ist (Versuch 3, 10) als beim Einsatz der rein isolierten Aminoketonchlorhydrate.

Der Reaktionsfolge 2 wurden ω-Bromacetophenon (I) (Versuch 1), 3-Benzoxy-ω-bromacetophenon (V) (Versuch 4), 3,4-Dioxy-ω-chloracetophenon (X) (Versuch 8) und 4-Acetylamino-ω-chloracetophenon (XV) (Versuch 12) unterworfen und die entsprechenden, mit Ausnahme des ersten, unbekannten Azide in Ausbeuten von 83, 95, 80 und 83% erhalten. Bezüglich der Reduktion der einzelnen Verbindungen bzw. der weiteren Umformungen vergleiche die Formelübersicht der Versuchsreihen 1 bis 4 bzw. den exper. Teil. In der Versuchsreihe 1 sind alle Verbindungen bekannt[12, 3, 19]; die aus Azidoacetophenon (I) erhaltenen Substanzen wurden durch Mischproben mit auf anderen Wegen erhaltenen Verbindungen identifiziert (Versuche 1, 2, 3). In der Reihe 2 sind außer

[17] *R. Baltzly* und *A. P. Phillips*, J. Amer. Chem. Soc. **68**, 261 (1946).
[18] *R. Baltzly* und *A. P. Phillips*, J. Amer. Chem. Soc. **71**, 3419 (1949).
[19] *C. Mannich* und *E. Thiele*, Arch. Pharmaz. **253**, 181 (1915).
[20] Vgl. z. B. *R. Sachs*, F. P. 851296, 866570; Chem. Zbl. **1940 II**, 1077; **1942 II**, 1967.
[21] *H. Legerlotz*, Schwed. P. 99623; Chem. Zbl. **1941 I**, 668.
[22] *R. Sachs*, F. P. 866569; Chem. Zbl. **1942 II**, 1036.

dem Azid (VI) und der Benzoxybase (VII) alle Verbindungen dargestellt worden[20, 21, 22]. Durch vorsichtiges Alkalisieren des Hydrochlorids (VIII) kann eine sehr instabile Base isoliert werden, die vielleicht monomerer Natur ist, da sie sich beim Eindampfen ihrer mit verd. HCl erhaltenen Lösung wieder in das Chlorhydrat rückverwandeln läßt (Versuch 6a). Immerhin könnte auch ein sehr leicht rückhydrolysierbares Dihydropyrazin vorliegen. Wegen der Schwerlöslichkeit des Azides (VI) in Alkohol und Wasser wurde die Hydrierung zum Aminoketon (VII) in Eisessig bei Normaldruck (Versuch 5), die direkte Überführung in das Carbinol (IX) in Alkohol, versetzt mit 1,5 Mol absol. alkohol. Salzsäure, bei 80° und 50 Atm. Druck vorgenommen (Versuch 7). Die Abspaltung des Benzoylrestes war dabei eine weitgehende, aber keine vollständige, so daß eine anschließende Hydrolyse noch notwendig war. Das Carbinolhydrochlorid (IX) zeigte den in der Literatur[21, 22] angegebenen Schmp. und gab den verlangten N-Wert.

In der Versuchsreihe 3 wurde das erhaltene, bekannte Arterenonhydrochlorid (XII)[6, 23, 9] durch den N-Wert näher charakterisiert. Die Reduktion führte, trotzdem in saurer, rein alkohol. Lösung gearbeitet wurde, nicht über die Aminoketonstufe hinaus, da sich das schwerlösliche Hydrochlorid von (XII) kristallin abschied (Versuch 9). Zur Beschleunigung der unter Normaldruck langsam verlaufenden direkten Reduktion des Azides zum Carbinol wurde in wäßr. alkohol. Lösung bei 5 Atm. Überdruck gearbeitet und das Arterenol (XIII) in 80%iger Ausbeute an Rohprodukt (Base) erhalten (Versuch 10). Die Base wurde durch Umfällen aus CO_2-gesättigtem Wasser gereinigt und durch ihr neutrales Oxalat (Versuch 10a)[23] und Überführung in das 3,4-Dimethylderivat (XIV) sicher identifiziert (Versuch 11).

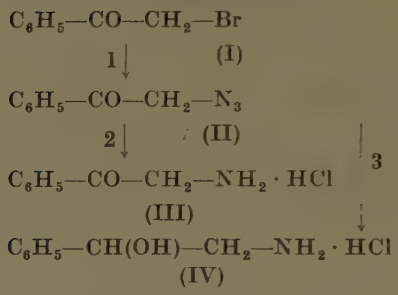
In der Reihe 4, in welcher die Verbindungen (XVI) bis (XIX) unbekannt waren, wurde das Aminoketon (XVII) durch Reduktion in Eisessig erhalten (Versuch 13), die Verseifung zum Diaminhydrochlorid (XVIII) mit 1 n Salzsäure vorgenommen (Versuch 14). Die katalytische Hydrierung des Aminoketons erfolgte in wäßr. Lösung. Das salzsaure Salz des Carbinols erwies sich als (hydrolytisch) zersetzlich (Versuch 15). Versuche, vom Azidoketon (XVI) in einstufiger Reaktion unter gleichzeitiger Abverseifung des Acetylrestes zum Carbinol (XIX) zu gelangen, schlugen gänzlich fehl. Daß dieser Mißerfolg hauptsächlich auf die hohe Labilität des Diaminocarbinols zurückzuführen ist, macht eine Arbeit von *Hartung*[24] wahrscheinlich. Dieser konnte 1-(4-N-Acetylaminophenyl)-2-aminopropanol-1 nicht zu dem gesuchten Diaminocarbinol verseifen.

---

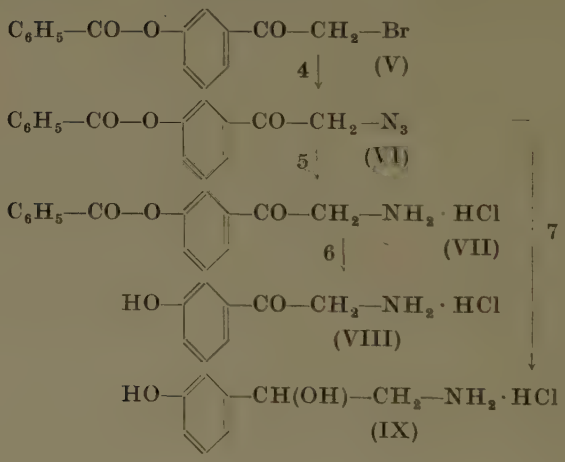
[23] *K. Kindler* und *W. Peschke*, Arch. Pharmaz. **269**, 581 (1931).
[24] *W. Hartung* und *C. P. Foster*, Amer. Pharm. Assoc. **35**, 15 (1946).

Formelübersicht.

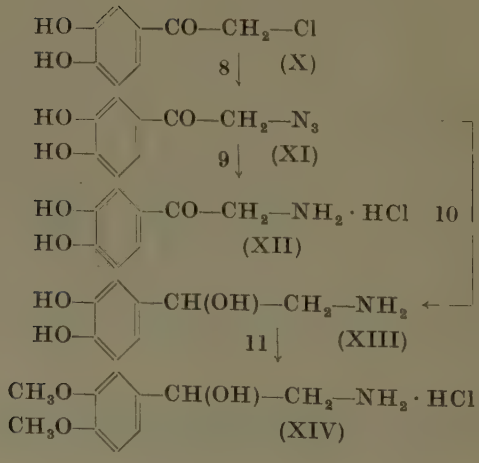
Versuchsreihe 1.



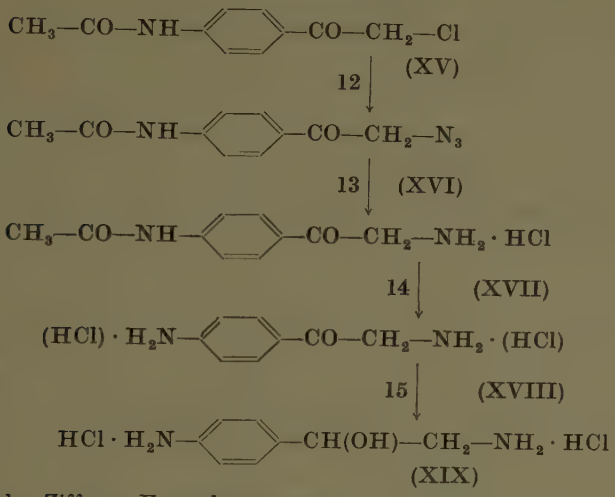
Versuchsreihe 2.



Versuchsreihe 3.



Versuchsreihe 4.



Römische Ziffern: Formelnummern.
Arabische Ziffern: Versuchsnummern.

Experimenteller Teil.

(H. Hörmann.)

Versuch 1: ω-Azidoacetophenon (II). Folgende Vorschrift stellt eine Verbesserung der von *Forster* und *Müller*[12] gegebenen dar: 20 g ω-Bromacetophenon (I) in 50 ccm Alkohol, unter Eiskühlung gut gerührt (teilweise in Lösung), werden mit einer Lösung von 7 g NaN_3 (1,1 Mol) in 20 ccm Wasser versetzt. Der ursprünglich feste Bodenkörper wird allmählich flüssig und erstarrt nach einiger Zeit wieder. Nach 5- bis 6stünd. Rühren wird rasch abgesogen. Abkühlen der Mutterlauge mit Eis-Kochsalz liefert noch etwas Reaktionsprodukt. Die vereinigten Niederschläge, die ohne Kühlung sehr bald zu schmelzen beginnen, werden in Äther gelöst und die Lösung mehrmals mit Wasser ausgeschüttelt. Die getrocknete Ae-Lösung (Na_2SO_4) wird im Vak. verdampft. Infolge der eintretenden Abkühlung fällt (II) gegen Ende der Operation fest an. Ausbeute 13,5 g (83% d. Th.). Das so gewonnene (II) schmilzt bei 15°. Es ist für die weiterhin beschriebenen Umsetzungen rein genug. Zur besonderen Reinigung kann es in wenig verd. Alkohol bei 20° gelöst werden. Beim Abkühlen (Kältemischung) resultieren Kristalle (Blättchen), die bei 17° schmelzen. Geringere Mengen können auch im Kugelrohr bei 0,5 Torr, 100° Luftbadtemp. destilliert werden.

Versuch 2: ω-Aminoacetophenon-chlorhydrat (III). Hydrieransatz: 1,7 g 5%ige Pd-Kohle, aushydriert in 10 ccm Eisessig, 3 g (II) in 40 ccm Eg. 6 Stdn. in H_2-Atmosphäre schütteln unter mehrmaliger Durchspülung mit H_2 bei ruhender Apparatur, um abgespaltenen N_2 zu entfernen. H_2-Aufnahme gering. Nach dieser Zeit wird das Katalysatorfiltrat mit HCl-Gas-gesättigtem Äther und absol. Äther versetzt, wobei das Chlorhydrat von (III) ausfällt. Aus 30 ccm Alkohol umkristallisiert, resultieren 2,52 g (70% d. Th.). Schmp. 188° (in Übereinstimmung mit *Goedeckenmeyer*[7]).

Versuch 2a: Umwandlung von (III) in 2,5-Diphenylpyrazin. Eine Probe von (III) wird in wenig Wasser gelöst und mit n NaOH gerade alkalisch gemacht. Der gebildete gelbrote Niederschlag wird in Äther aufgenommen und der Ätherrückstand 2mal aus Alkohol umkristallisiert. Die schwach gelben Kristalle schmelzen in Übereinstimmung mit dem von *Gabriel*[3] angegebenen Wert bei 193 bis 194°.

Die Überführung von (III)-Chlorhydrat in das bekannte N-Acetat[25] vom Schmp. 85° bzw. N-Benzoat[26] vom Schmp. 125 bis 126° geschah nach den in der Literatur angegebenen Vorschriften. Das N-Benzoat wurde auch durch Mischprobe mit einem Präparat anderer Herkunft identifiziert.

Versuch 2b: ω-Aminoacetophenon-perchlorat. In gleicher Weise werden 1,60 g ω-Azidoacetophenon (II) in 25 ccm Eisessig an 1,5 g Pd-Kohle (4%ig) in Gegenwart von 2 ccm 70%iger $HClO_4$ hydriert. Nach 7stünd. Schütteln nur 6,9 ccm H_2-Aufnahme. Das Katalysatorfiltrat wird im Vak. am Wasserbad bei etwa 30° stark konzentriert. Die Ausfällung des Perchlorats wird durch Ätherzusatz vervollständigt; (1,82 g 75% d. Th.). Nach Lösen in Eisessig und Fällen mit Äther Schmp. 183°. Die Verbindung wurde, wie oben angegeben, in 2,5-Diphenylpyrazin übergeführt und dieses durch Mischprobe identifiziert.

Versuch 3: Aminomethyl-phenylcarbinol-Chlorhydrat (IV). Hydrieransatz: 2 g Pd-Kohle (4%ig), aushydriert in 20 ccm A., 2,05 g (II) in 30 ccm A. + 3 ccm HCl (konz.), entsprechend 2,5 Mol. Während der ersten Zeit, in der nur eine geringe H_2-Aufnahme zu beobachten ist, wird mehrmals zur Entfernung von gebildetem N_2 mit H_2 bei ruhender Apparatur ausgespült. Nach etwa 2 Stdn. nimmt die H_2-Aufnahme stark zu (100 ccm pro Std.) und ist nach 10 Stdn. beendet. 334,5 ccm (0°/760 mm), berechnet 286 ccm (0°/760 mm). Der Vakuumeindampfrest des Katalysatorfiltrats wird mehrmals in absol. Alkohol aufgenommen und dieser im Vak. abgedampft zur Gewichtskonstanz (2,25 g). Umkristallisation aus trockenem Aceton ergibt 1,0 g (45% d. Th.) an gut kristall. (IV), das bei 140° sintert, aber erst bei 212 bis 214° schmilzt. *Mannich* und *Thiele*[19] geben einen Schmp. von 211° an (unter Sintern von 136°). In der Mutterlauge verbleiben, wie schon *Mannich* und *Thiele* angeben, noch größere Mengen Chlorhydrat gelöst, deren Gewinnung infolge ihrer Hygroskopizität in unreinem Zustand schwierig ist.

Versuch 4: 3-Benzoxy-ω-azidoacetophenon (VI). Zur Suspension von 5 g 3-Benzoxy-ω-bromacetophenon[27] (V) in 150 ccm Alkohol wird eine Lösung von 1,1 g NaN_3 (1,08 Mol) in 5 ccm Wasser gegeben und das Gemisch über Nacht stehen gelassen. Der anfangs nadelförmige Bodensatz des Bromides verwandelt sich inzwischen in glänzende Blättchen, die abgesaugt werden. Aus 60 ccm Eisessig umkristallisiert resultieren 4,2 g (95% d. Th.) von bei 115°, auffallenderweise ohne Zersetzung, schmelzenden Kristallen. Die Verbindung ist schwer löslich in Wasser und kaltem Alkohol, etwas besser löslich in kaltem Eisessig.

$C_{15}H_{11}O_3N_3$ (281,26). Ber. N 14,94. Gef. N 15,01.

---

[25] *A. Pictet* und *A. Gams*, Ber. dtsch. chem. Ges. **43**, 2384 (1910).

[26] *R. Robinson*, J. Chem. Soc. London **95**, 2169 (1909).

[27] 3-Benzoxy-ω-bromacetophenon (V) wurde analog einer Vorschrift von *Sachs*[20], in der die Darstellung von 3-Acetoxy-ω-bromacetophenon beschrieben wird, hergestellt. Schmp. 104 bis 105°.

Versuch 5: 3-Benzoxy-ω-aminoacetophenon-chlorhydrat (VII). Hydrieransatz: Aushydrierte Katalysatorsuspension von 1,5 g Pd-Kohle (4%ig) in 10 ccm Eisessig, 2,40 g (VI) in 70 ccm Eisessig. Bei der Hydrierung ist ein Ausfallen von (VI) gegebenenfalls durch Zugabe von mehr Eisessig oder leichtes Erwärmen zu vermeiden. Nach 6stünd., durch mehrfaches Ausspülen des N_2 unterbrochenem Schütteln (keine Änderung des Gasvolumens) wird das Katalysatorfiltrat im Vak. am Wasserbad auf 20 bis 30 ccm eingeengt. Auf Zugabe von HCl-Gas-gesättigtem Äther fällt (VII)-Chlorhydrat als kristalliner Niederschlag aus. Nach Umkristallisation aus 50 ccm Alkohol werden 1,70 g (68% d. Th.) vom Zersp. 206° an (VII)-Chlorhydrat erhalten. Die Verbindung ist löslich in Wasser und heißem Alkohol, schwer löslich in Eisessig.

$C_{15}H_{14}O_3NCl$ (291,73). Ber. N 4,80. Gef. N 4,89.

Versuch 6: 3-Oxy-ω-aminoacetophenon-chlorhydrat (VIII). 1,1 g 3-Benzoxy-ω-aminoacetophenon-chlorhydrat (VII) werden mit 50 ccm 10%iger HCl 2 Stdn. unter Rückfluß gekocht. Nach Erkalten wird alle Benzoesäure mit Äther extrahiert. 0,44 g (96% d. Th.). Die wäßr. Schicht wird im Vak. am Wasserbad stark eingeengt. Beim Abkühlen scheidet sich (VIII)-Chlorhydrat in glänzenden Nadeln aus, 0,45 g. Durch weiteres Einengen der Mutterlauge noch 0,18 g erhältlich. Die Gesamtmenge wird aus wenig heißem Alkohol und etwas Äther umgelöst. 0,57 g (80% d. Th.) an glänzenden Nadeln vom Schmp. 219 bis 220°. Der von *Sachs*[20] angegebene Schmp. beträgt 221 bis 222°. (VIII) ist leicht löslich in Wasser und Alkohol, unlöslich in Äther. Die $FeCl_3$-Reaktion ist schwach blau.

$C_8H_{10}O_2NCl$ (187,62). Ber. C 51,21, H 5,37. Gef. C 51,33, H 5,41.

Versuch 6a: Darstellung der freien Base (VIII). 0,2 g (VIII)-Chlorhydrat werden in 2 ccm Wasser gelöst und mit wenigen Tropfen konz. NH_3 versetzt. Zuerst farbloser, dann rot werdender Niederschlag. Die getrocknete Ätherlösung (Na_2SO_4) desselben wird am Wasserbad stark eingeengt, wobei darauf zu achten ist, daß nur solche Stellen des Kolbens erhitzt werden, die noch von Äther bedeckt sind. Bei genügendem Einengen kristallisiert ein gelber Niederschlag, der durch Kühlen mit Eis-Kochsalz noch etwas vermehrt werden kann. 0,11 g (63%). Schmp. unscharf 215 bis 235°. Bei Kristallisationsversuchen aus Äther konnten nur mehr schmierige Zersetzungsprodukte isoliert werden. Eine Probe löste sich klar in n HCl. Beim Eindampfen der HCl-Lösung im Vak. schied sich ein Niederschlag aus, der abgesaugt wurde. Er wurde in Alkohol gelöst und mit Äther gefällt. Schmp. 218°. Die Mischprobe mit 3-Oxy-ω-aminoacetophenon-chlorhydrat (VIII) ergab keine Depression (219 bis 220°).

Versuch 7: 3-Oxyphenyl-aminomethylcarbinol-chlorhydrat (IX). In einem Hochdruckautoklaven wird eine Mischung von 3 g 3-Benzoxy-ω-azidoacetophenon (VI), 65 ccm Alkohol und etwa 15 ccm alkohol. HCl, die 0,60 g HCl (1,52 Mol) enthalten, zusammen mit 1,5 g Pd-Kohle bei einer Temp. von 80 bis 90° und einem H_2-Druck von 50 Atm. 7 Stdn. lang geschüttelt. Der im Vak. schonend hergestellte Eindampfrest des Katalysatorfiltrates (teilweise erstarrt) wird in 20 ccm n HCl aufgenommen und 2 Stdn. gekocht. Nach dem Erkalten wird die Benzoesäure mit Äther entfernt (1,17 g, entsprechend 90% d. Th.). Die wäßr., von Ätherresten befreite Lösung wird mit Aktivkohle aufgekocht, filtriert, und das Filtrat im Vak. eingedampft. Der Rückstand wird zur Entfernung des Wassers mehrmals in absol. Alkohol

aufgenommen, von geringen ungelösten Anteilen filtriert und vorsichtig mit absol. Äther versetzt. Die zunächst ölige, beim Reiben kristallisierende Fällung wird durch Zugabe von Äther vervollständigt und über Nacht stehen gelassen. Dabei wird der anfangs schmierige Niederschlag körnig und gut filtrierbar. Umfällen aus absol. Alkohol-Äther ergibt 1,14 g (entsprechend 56% d. Th.). Die Verbindung zeigt den von *R. Sachs*[20] angegebenen Schmp. von 157 bis 158°.

$C_8H_{12}O_2NCl$ (189,64). Ber. N 7,39. Gef. N 7,57.

Versuch 8: 3,4-Dioxy-ω-azidoacetophenon (XI). 1,5 g 3,4-Dioxy-ω-chloracetophenon[9] (X) und 1,5 g NaN_3 (3 Mol) werden unter geringem Erwärmen in 25 ccm Wasser gelöst. Die Lösung wird in einem Heißflüssigkeitsextraktor für Lösungsmittel, die schwerer als Wasser sind, in der Hitze mit Chloroform extrahiert. Ein Teil des Azidoproduktes (XI) scheidet sich während der Extraktion bereits im Siedekolben aus. Die erhaltene Extraktionslösung wird mit Eis-Kochsalz abgekühlt und das Reaktionsprodukt abgesaugt. Die Verbindung läßt sich aus etwa 50 ccm Chloroform umkristallisieren. Zersp. 132°. Die Ausbeute beträgt bei einer Extraktionsdauer von 1 Std. 65%, sie läßt sich jedoch bei längerem Extrahieren (5 Stdn.) bis auf 80% (1,25 g) erhöhen. Die Verbindung ist löslich in Alkohol, weniger in Äther, Benzol, Chloroform und Wasser.

$C_8H_7N_3O_3$ (193,16). Ber. C 49,74, H 3,65, N 21,75.
Gef. C 49,87, H 3,58, N 21,48.

Versuch 9: 3,4-Dioxy-ω-aminoacetophenon-chlorhydrat (XII). Hydrieransatz: 1,60 g 3,4-Dioxy-ω-azidoacetophenon (XI) werden in 30 ccm Alkohol gelöst, mit 2 ccm konz. HCl (2,4 Mol) angesäuert und zu einer bereits aushydrierten Suspension von 1,4 g Pd-Kohle (4%ig) in 10 ccm Alkohol gegeben. Der Ansatz wird 7 Stdn. unter H_2 unter mehrmaligem Ausspülen des gebildeten N_2 geschüttelt (nur sehr geringe H_2-Aufnahme, zirka 17 ccm). Darauf wird die Hydrierung abgebrochen, der Ansatz erwärmt, um das ausgefallene Chlorhydrat in Lösung zu bringen, und vom Katalysator abgesaugt, der noch einmal mit heißem Alkohol nachgewaschen wird. Das Filtrat wird bis zur beginnenden Kristallisation im Vak. eingeengt und diese bei — 15° durch Zusatz von Äther vervollständigt. Die Verbindung läßt sich aus wenig heißem Alkohol unter eventuellem Zusatz von Äther umkristallisieren und zeigt dann den von *Kindler*[23] angegebenen Zersp. von 256°. Die Verbindung färbt sich mit $FeCl_3$ grün. Leicht löslich in Wasser, schwerer in kaltem Alkohol. 1,10 g (65% d. Th.).

$C_8H_{10}O_3NCl$ (203,62). Ber. N 6,88. Gef. N 6,52.

Versuch 10: 3,4-Dioxyphenyl-aminomethylcarbinol (Arterenol) (XIII). 1,5 g 3,4-Dioxy-ω-azidoacetophenon (XI) werden in 20 ccm Alkohol gelöst und mit 25 ccm Wasser und 7,75 ccm n HCl versetzt. Zur erhaltenen Lösung werden 1,3 g Pd-Kohle (10%ig) gefügt und der Ansatz bei einem Druck von 5 Atm. 12 Stdn. hydriert. (Die H_2-Aufnahme eines bei Normaldruck durchgeführten Versuches war ungemein träge.) Nach 12stünd. Hydrierung wird das Katalysatorfiltrat bei einer Temp. von nicht über 30° auf ein kleines Volumen eingeengt und mit wenigen Tropfen Ammoniak versetzt, wobei das freie Arterenol allmählich auskristallisiert. Es empfiehlt sich, während der Fällung die Lösung mit Äther zu überschichten, um Luftzutritt zu verhindern. Schmp. 175 bis 185°. Ausbeute an rohem Arterenol 1,05 g (84% d. Th.). Es wird mit 50 ccm Wasser, das vorher mit CO_2 durchströmt worden

war, unter einem CO_2-Druck von 5 Atm. geschüttelt. Die entstandene Lösung wird mit Aktivkohle entfärbt und im CO_2-Strom eingeengt. Dabei scheiden sich helle Kristalle ab. Schmp. 191° in Übereinstimmung mit dem von *Kindler*[23] angegebenen Wert. 0,7 g (53% d. Th.).

Versuch 10a: Die Darstellung des neutralen Arterenoloxalates erfolgte nach den Angaben von *Kindler*[23]. Es wies den angegebenen Zersp. von 175° auf.

Versuch 11: Methylierung von Arterenol (XIII). 0,35 g Arterenol (XIII) werden in der auf — 5° gekühlten Lösung von 1,2 g KOH in 3 ccm Wasser gelöst und tropfenweise zu einer eisgekühlten Lösung von 1,0 g Nitrosomethylharnstoff (4,7 Mol) in 20 ccm Äther und 5 ccm Alkohol gegeben (heftige Gasentwicklung). Nach 1stünd. Stehen wird die im Scheidetrichter abgetrennte ätherische Lösung mit möglichst wenig n HCl ausgeschüttelt. Die mit Pottasche übersättigten wäßr. Auszüge werden mit Benzol erschöpft. Der Benzolextrakt wird in absol. Alkohol aufgenommen und mit HCl-Gas-gesättigtem Äther und absol. Äther versetzt, wobei das Chlorhydrat ausfällt. Es wird durch Umfällen aus absol. Alkohol mit absol. Äther gereinigt. Schmp. 163°. Der Mischschmp. mit dem Chlorhydrat des 3,4-Dimethoxyphenyl-aminomethylcarbinol (XIV) zeigte keine Depression. Das Vergleichspräparat, das nach der Vorschrift von *Kindler*[23] dargestellt worden war, schmolz bei 167°.

Versuch 12: 4-Acetamido-ω-azidoacetophenon (XVI). 12 g 4-Acetamido-ω-chloracetophenon[28] (XV) werden in 20 ccm Aceton gelöst und mit 4 g NaN_3 (1,1 Mol) in 32 ccm Wasser versetzt und $^1/_2$ Std. am Wasserbad unter Rückfluß gekocht. Dann wird der Ansatz in 1 l Wasser gegossen und das ausgefallene Azid abgesaugt. Es kann aus 200 ccm Alkohol umkristallisiert werden. Zersp. 167°. Ausbeute 10,35 g (83% d. Th.).

$C_{10}H_{10}O_2N_4$ (218,21). Ber. N 25,68. Gef. N 25,82.

Versuch 13: 4-Acetamido-ω-aminoacetophenon-chlorhydrat (XVII). 3 g (XVI) werden in 90 ccm Eisessig gelöst und zu einer aushydrierten Suspension von 1,5 g Pd-Kohle (4%ig) und 10 ccm Eisessig gegeben. Nach 6,5stünd., wie üblich durchgeführtem Schütteln, wobei keine H_2-Aufnahme beobachtet wurde, wird das Katalysatorfiltrat im Vak. am Wasserbad auf etwa 20 ccm eingeengt. Aus der Lösung wird mit HCl-Gas-gesättigtem Äther das nach einigem Reiben kristallisierende Chlorhydrat gefällt. 2,93 g (93% d. Th.). Aus 50 ccm Alkohol umkristallisiert, resultieren 2,65 g oder 85% d. Th. Die Verbindung ist leicht löslich in Wasser, schwerer in Alkohol und Eisessig.

$C_{10}H_{13}O_2N_2Cl$ (228,68). Ber. N 12,25. Gef. N 12,00.

Der gebrauchte Katalysator kann für denselben Versuch kein zweites Mal verwendet werden.

Versuch 14: 4,ω-Diaminoacetophenon-dihydrochlorid (XVIII). 2 g (XVII) werden mit 30 ccm n HCl 1 Std. am Rückflußkühler gekocht. Nach Zugabe von Tierkohle wird heiß filtriert und im Vak. am Wasserbad bis zur beginnenden Kristallisation eingedampft. Das Kristallisat wird aus 30 ccm heißer, konst. sied. Salzsäure umkristallisiert. Die Verbindung (XVIII) schmilzt auch beim Erhitzen am Platinblech nicht, sondern verkohlt nur bei höherer Temp. Ausbeute 1,6 g (entsprechend 82% d. Th.). Die wäßr.

[28] *F. Kunckell*, Ber. dtsch. chem. Ges. **33**, 2644 (1900).

Lösung reagiert kongosauer. Dies ist auf die Dissoziation der Aniliniumsalz gruppierung zurückzuführen, weswegen auch zu hohe C,H-Werte gefunde wurden. Die Verbindung ist löslich in Wasser, etwas in Methanol, weni löslich in Alkohol.

$C_8H_{12}ON_2Cl_2$ (223,11). Ber. C 43,07, H 5,42. Gef. C 43,47, H 5,70.

Versuch 14a: Darstellung der freien Base von (XVIII). 2 g (XVIII werden in 5 ccm Wasser gelöst, mit alkoholhältigem Äther überschichte und mit einer konz. K_2CO_3-Lösung geschüttelt. Das vorsichtig gewonnen Ätherkonzentrat scheidet eine rötlich gefärbte kristalline Verbindung ab die abgesaugt wird und eventuell aus alkoholhältigem Äther umkristallisier werden kann. Sie schmilzt bei 124 bis 126°, erstarrt jedoch bald nach den Schmelzen wieder zu einer gelb gefärbten Verbindung, die erst bei 250 bi 260° erneut schmilzt. Die vollkommen reine Base (XVIII) vom Schmp. 12 bis 126° ist farblos, sie fäbt sich jedoch an der Luft sehr bald rötlich. Sie is in Essigester und Aceton leicht löslich, die Lösungen färben sich aber auch bald tief rot. Beim Lösen in Eisessig und Fällen mit HCl-Gas-gesättigten Äther erhält man 4-ω-Diaminoacetophenon-dihydrochlorid (XVIII) zurück

Versuch 15: 4-Aminophenyl-aminomethylcarbinol-dihydrochlorid (XIX). 1 g (XVIII)-Dihydrochlorid wird in 10 ccm Wasser gelöst und zu einer aus hydrierten Mischung von 0,5 g Pd-Kohle (10%ig) in 10 ccm Wasser gegeben und unter H_2 geschüttelt. In 10 Stdn. werden 132,3 ccm (20°/720 mm aufgenommen (ber. 104 ccm). Das Katalysatorfiltrat wird im Vak. bei etwa 40° bis zum Sirup eingedampft und mit Alkohol versetzt. Dabei scheide sich das Dihydrochlorid des Aminoalkohols (XIX) in Nadeln ab. Die Fällung kann durch Zusatz von etwas Äther vermehrt werden. Die Verbindung zeig oberhalb 240° Abspaltung von Ammonchlorid, schmilzt jedoch nicht bi zu 300°. Sie kann durch Lösen in 20 ccm kaltem Methanol und Fällen mi viel Äther und HCl-Gas-gesättigtem Äther gereinigt werden. Dabei ist ei Erwärmen der Lösung zu vermeiden. Die Verbindung löst sich leicht i Wasser (mit schwächer saurer Reaktion als XVIII), weniger in Methano und fast gar nicht in Alkohol. Wieder liegen C- und H-Wert, vermutlich infolge der Dissoziation der Aniliniumsalzgruppierung, zu hoch.

$C_8H_{14}ON_2Cl_2$ (225,12). Ber. C 42,68, H 6,27. Gef. C 43,07, H 6,36.

Versuch 15a: Versuch zur Acetylierung von (XIX). 0,2 g (XIX)-Dihydro chlorid wurden mit 20 ccm Acetylchlorid 2 Tage am Rückflußkühler mi aufgesetztem Chlorkalziumrohr gekocht. Es ging nichts in Lösung. Da Chlorhydrat wurde abgesaugt. 0,19 g, Schmp. oberhalb 300°. Es war allen Anschein nach keine Reaktion eingetreten.

Für die Überlassung von Ausgangsmaterial sind wir der Firma C. H. Boehringer Sohn, Ingelheim a. Rhein, zu herzlichem Dank ver bunden.

Eine Synthese des d,l-erythro-Phenylserinols*.

(Über Azidoverbindungen, 2. Mitteilung.)

Von

H. Bretschneider und **H. Hörmann.**

Aus dem Institut für Organische und Pharmazeutische Chemie der Universität Innsbruck.

(*Eingelangt am 9. Juli 1953. Vorgelegt in der Sitzung am 8. Oktober 1953.*)

d,l-erythro-Phenylserinol wird über die Stufen ω-Azidoacetophenon, ω-Methylol-ω-aminoacetophenon und dessen katalytische Reduktion gewonnen. Zwischenprodukte und Endprodukt wurden durch verschiedene Reaktionen charakterisiert bzw. in ihrer Konstitution bewiesen.

In einer vorhergehenden Arbeit[1] wurde gezeigt, daß sich die aus ω-Halogenacetophenonen gut erhältlichen ω-Azidoacetophenone durch katalytische Reduktion in Phenylalkanon- und Phenylalkanolamine verwandeln lassen. Vorliegende Arbeit beschreibt Versuche, an der Methylengruppe des ω-Azidoacetophenons eine Kondensationsreaktion mit 1 Mol Formaldehyd zu erzielen. Durch anschließende Reduktion eines solchen Kondensationsproduktes sollte es nämlich möglich sein, zum sogenannten Phenylserinol[2, 3] vorzustoßen (vgl. Formelübersicht I bis IV). Das 4-Nitro-N-dichloracetamidoderivat der d(−−)-threo-Form des Phenylserinols stellt bekanntlich das als Antibiotikum bedeutsame Chloramphenicol[4] (Chloromycetin) vor.

Die in wäßrig-alkoholischer Lösung in Gegenwart von Natrium-

* Auszugsweise vorgetragen beim Chemikertreffen in Innsbruck am 1. 3. 1953.

[1] *H. Bretschneider* und *H. Hörmann*, Mh. Chem. **84**, 1021 (1953).

[2] *J. Controulis, M. C. Rebstock* und *H. M. Crooks*, J. Amer. Chem. Soc. **71**, 2463 (1949).

[3] *G. Carrara* und *G. Weitnauer*, Gazz. chim. ital. **79**, 856 (1949).

[4] *M. C. Rebstock, H. M. Crooks* jr., *J. Controulis* und *Qu. R. Bartz*, J. Amer. Chem. Soc. **71**, 2458 (1949).

bikarbonat vorgenommene Kondensation des ω-Azidoacetophenons (I) mit Formaldehyd ergab ein öliges Reaktionsprodukt, dessen Kristallisation bisher nicht gelang und dessen Destillation im Hochvakuum zum Rückzerfall in die Komponenten führte (Versuche 1, 2). Dem labilen Reaktionsprodukt wird auf Grund seiner weiteren Umformung die hypothetische Formel (II) eines ω-Azido-ω-methylol-acetophenons zugeteilt. Die in salzsaurer wäßr.-alkohol. Lösung an Pd-Kohle vorgenommene Hydrierung ergab nämlich in 50%iger Ausbeute ein bei 154° schmelzendes Hydrochlorid einer Base, für welche die Formel eines ω-Amino-ω-methylol-acetophenons (III) bewiesen werden konnte (Versuch 1). Die genannte Ausbeute ist nur bei Anwendung großer Palladiummengen (4 bis 5% Metall, bezogen auf Azidoketon) erzielbar. Die freie Base (III) ist erwartungsgemäß nicht beständig (Braunfärbung unter Verschmierung). Aus dem Ätherextrakt der alkalisierten Lösung des Chlorhydrats kann jedoch durch Ausschütteln mit verdünnter Salzsäure und Verdampfen der wäßrigen Lösung das Ausgangschlorhydrat wieder in 40%iger Ausbeute gewonnen werden (Versuch 3). Die Analyse des Chlorhydrats (III) ergab die für $C_9H_{12}O_2NCl$ zu fordernden Werte. Die vorhandene Hydroxylgruppe konnte durch Darstellung des O-Acetyl-ω-methylol-ω-aminoacetophenon-hydrochlorids (V) nach der Salzacylierungsmethode[5] und dessen Acetylbestimmung nachgewiesen werden (Versuch 4).

Die weitere Festlegung der Konstitution der Verbindung (III) schien aber auf Grund einer unseres Wissens noch wenig beachteten Arbeit von *Levene* und *Schormüller*[6] nötig. Diese Autoren versuchten eine Serinsynthese auf folgendem Wege: Acrylsäureester wurde in das Bromhydrin übergeführt; in diesem befindet sich, wie erst viel später durch *Hartung*[7] sicher bewiesen werden konnte, das Brom in Stellung 2, denn durch katalytische Reduktion wird Hydracrylester erhalten. Im Bromhydrinderivat wurde das Brom durch den Azidorest ersetzt und das Azidoderivat der katalytischen Reduktion unterworfen, wobei überraschenderweise aber nicht *Serin*-, sondern *Isoserin*ester erhalten wurde. Es geht aus der Arbeit *Levene*s nicht hervor, an welcher Stelle die Umlagerung erfolgt, ob beim Umsatz von Brom gegen den Azidorest oder — was unwahrscheinlicher war — bei der Reduktion der Azidogruppe[8]; sollte aber die *Reduktion* von Azidohydrinen unter Umlagerung (Platzwechsel von Amino- und Hydroxylgruppe) möglich sein, so wäre für unser Aminoketon nicht die Formel (III), sondern (IIIa) in Betracht zu ziehen.

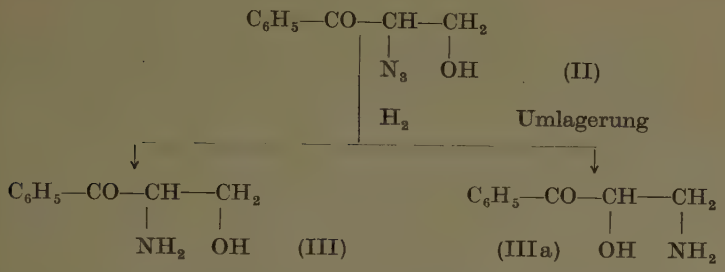
---

[5] *H. Bretschneider*, Mh. Chem. **76**, 378 (1947).

[6] *P. A. Levene* und *A. Schormüller*, J. Biol. Chem. **105**, 547 (1934).

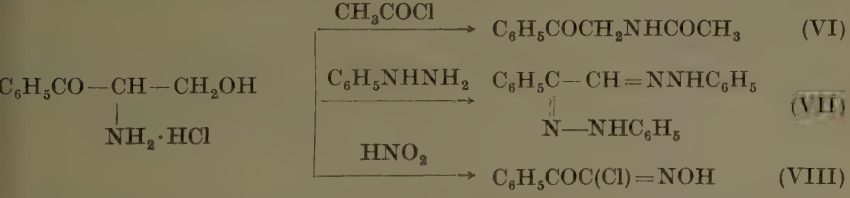
[7] *A. Mattocks* und *W. Hartung*, J. Biol. Chem. **165**, 501 (1946).

[8] In einer folgenden Arbeit, *H. Bretschneider* und *N. Karpitschka*, Mh. Chem. **84**, 1043 (1953), wird an einem ganz anderen Halogenhydrin gezeigt, daß der Platzwechsel bereits bei der Darstellung des Azidohydrins erfolgt



Den Versuchen, zwischen den beiden Formeln (III) und (IIIa) zu entscheiden, war zunächst kein Erfolg beschieden, weil bei sämtlichen Eingriffen stets um ein C-Atom ärmere Derivate erhalten wurden.

So ergab der Versuch, das bekannte O,N-Diacetat[2] der Verbindung durch Kochen des Hydrochlorids (III) mit Acetylchlorid zu erhalten, nicht dieses, sondern das gleich hoch schmelzende ω-Acetamidoacetophenon (VI) (Versuch 5). — Die Einwirkung von Phenylhydrazin lieferte in schlechter Ausbeute das auch aus ω-Aminoacetophenon unter gleichen Bedingungen entstehende Phenylglyoxalbisphenylhydrazon (VII) (Versuch 6). — Beständig erwies sich (III) gegen Kochen mit verd. HCl (Versuch 7), während Erhitzen mit Ameisensäure oder Eisessig unter Braunfärbung zu nicht näher untersuchten Zersetzungsprodukten führte. — Ebenfalls zum Verlust der Oxymethylgruppe führte die Einwirkung von HNO_2 auf (III), wobei sich unter N_2-Entwicklung das auch aus ω-Aminoacetophenon ähnlich darstellbare (Versuch 8b), von anderen Autoren[9] aus Acetophenon, Amylnitrit und HCl gewonnene ω-Chlor-ω-isonitroso-acetophenon (VIII) vom Schmp. 132° bildete (Versuch 8).



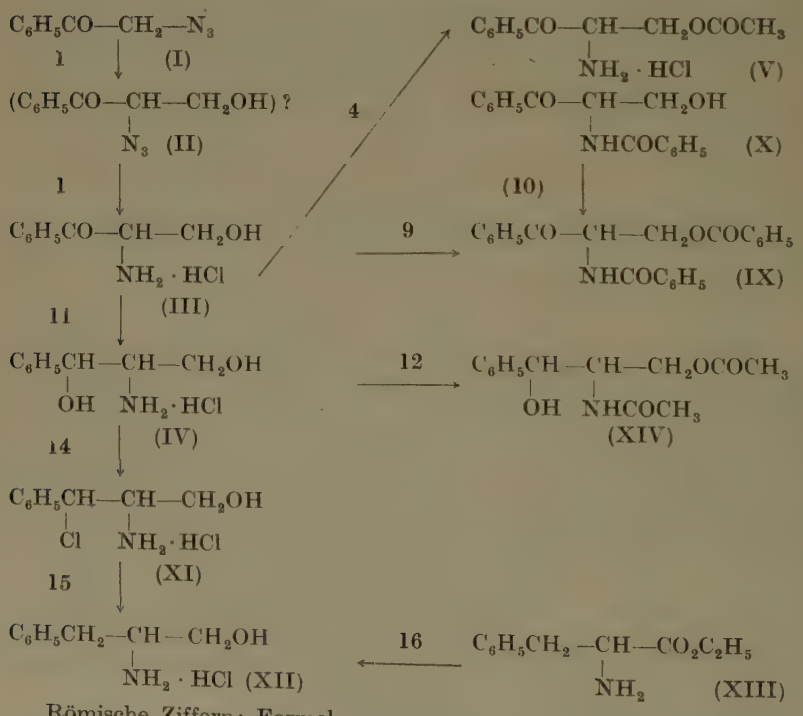
Die durch diese Umformungen mehrfach bewiesene Labilität des Aminoketons machte die Formel (IIIa) schon äußerst unwahrscheinlich. Schließlich gelang es, auf der Ketonstufe durch Benzoylieren die Formel (III) zu beweisen. Die Benzoylierung nach *Schotten-Baumann* lieferte eine Verbindung vom Schmp. 147 bis 148°, die nach der Analyse ein Dibenzoat (IX) vorstellen mußte (Versuch 9). Versuche, in das von *Long* und *Troutman*[10] bereits dargestellte ω-Methylol-ω-benzamidoacetophenon (X) eine zweite Benzoylgruppe mit Pyridin und Benzoylchlorid einzuführen, brachten keinen Erfolg (Versuch 10a), vielleicht weil durch das Pyridin Kondensationsreaktionen der Methylolgruppe

[9] *L. Claisen* und *O. Manasse*, Ann. Chem. **274**, 96 (1893).
[10] *L. M. Long* und *H. D. Troutman*, J. Amer. Chem. Soc. **71**, 2469 (1949).

ausgelöst werden[10]. Durch Schmelzen mit Benzoesäureanhydrid wurde jedoch ein mit oben erwähnter Verbindung (IX) identes Dibenzoat erhalten (Versuch 10).

Die in salzsaurer wäßriger Lösung bei 5 Atm. Druck vorgenommene Hydrierung des Aminoketons (III) lieferte ein bei 153 bis 154° schmelzendes Carbinol-hydrochlorid (Versuch 11), das sich als das bereits durch andere Arbeiten[2] bekannte erythro-Phenylserinol (IV) erwies. Dies wurde durch Analyse, Übereinstimmung der Konstanten der Base (Versuch 11a) sowie der Konstanten des durch partielle Acetylierung erhaltenen O,N-Diacetates[2] (XIV) vom Schmp. 110 bis 111° (Versuch 12) und schließlich durch Überführung in *Phenylalaninol* (XII) bewiesen. Zu diesem Zwecke wurde das Chlorhydrat (IV) mit Thionylchlorid in Chloroform behandelt und ein Chlorhydrochlorid (XI) erhalten, dessen Analyse überraschenderweise auf den Ersatz von nur einer Hydroxylgruppe durch Chlor hinwies (Versuch 14). Auch die Wasserstoffaufnahme bei der katalytischen Dehalogenierung stand damit in Einklang. Die Aufarbeitung ergab das bei 145 bis 147° schmelzende d,l-Phenylalaninol-

Formelübersicht.



Römische Ziffern: Formelnummern.
Arabische Ziffern: Versuchsnummern.

chlorhydrat (XII) (Versuch 15), wodurch auch die Konstitution des Chlorhydrochlorids (XI) als sekundäres Chlorid bewiesen wurde. Das Vorliegen von (XII) wurde durch die Analyse und Mischprobe mit einem nach *Karrer, Portmann* und *Suter*[11] durch $LiAlH_4$-Reduktion des Phenylalaninäthylesters (XIII) erhaltenen Vergleichspräparat des Phenylalaninols bewiesen (Versuch 16).

Experimenteller Teil.

Versuch 1: ω-Amino-ω-methylolacetophenon-chlorhydrat (III). 7,45 g ω-Azidoacetophenon (I)[1] werden in 45 ccm Alkohol gelöst. Dieser Lösung werden 1,25 g $NaHCO_3$ und 15 ccm 30%ige wäßr. Formalinlösung zugesetzt. Mit Ausnahme eines Bodensatzes von $NaHCO_3$ bleibt die Lösung klar. Sie wird 1 Std. im Wasserbad von 30 bis 40° gehalten, wobei mehrmals umgeschüttelt wird. Dann wird der Ansatz in 200 ccm Wasser gegossen und das ausgefallene Öl in Äther aufgenommen. Der aus der getrockneten (Na_2SO_4) Ätherlösung schonend hergestellte Vakuumeindampfrest war ein braunes, nach Formaldehyd riechendes Öl (15 g). Es kann gleich weiter verarbeitet werden.

Das Rohprodukt wird in 100 ccm reinem 95%igem Alkohol gelöst, 7,5 ccm konz. Salzsäure (zirka 1,7 Mol) und 4 g frische Pd-Kohle (10%ig) zugesetzt. Der Ansatz wird 7 Stdn. unter Wasserstoff geschüttelt. Man kann dabei Normaldruck oder auch Niederdruck (5 Atm.) anwenden. Während der Hydrierung ist keine Veränderung des Gasvolumens feststellbar. Nach angegebener Zeit wird der Katalysator abgesaugt und das Filtrat im Vakuum zur Trockene gedampft. Der ölige Rückstand wird mehrmals in absol. Alkohol aufgenommen und wieder eingedampft, um ihn zu trocknen. Zum Schluß wird er in etwa 5 ccm absol. Alkohol aufgenommen und mit absol. Äther gefällt. Die Verbindung kann durch Umfällen auf diese Weise auch gereinigt werden. Schmp. 154°. Die Ausbeute beträgt 4,5 g, entsprechend 50%. (III)-Chlorhydrat ist mit fast neutraler Reaktion leicht in Wasser, Alkohol und Eisessig löslich.

$C_9H_{12}O_2NCl$ (201,65). Ber. C 53,60, H 5,99, N 6,94.
Gef. C 53,44, H 5,93, N 7,01.

Versuch 2: Versuch zur Reindarstellung von ω-Azido-ω-methylolacetophenon (II). Das wie im Versuch 1 aus (I) erhaltene Rohprodukt (II) wurde im Kugelrohr bei einem Druck von 0,5 Torr destilliert. Bei einer Luftbadtemp. von etwa 100° ging ein helles Öl über, das sich sehr leicht braun färbte. 2,10 g (53%). Die Verbindung erstarrte beim Abkühlen in Eis und erwies sich als ω-Azidoacetophenon. Beweis durch Hydrierung zu ω-Aminoacetophenon: Zur aushydrierten Suspension von 1,2 g Pd-Kohle (4%ig) in 10 ccm reinem Alkohol wurde die Lösung des Destillats (2,05 g) in 20 ccm reinem Alkohol und 2 ccm konz. Salzsäure zugesetzt und 5 Stdn. geschüttelt (keine Vol.-Änderung). Das Katalysatorfiltrat (rötlich gefärbt) wurde im Vak. eingedampft und der Eindampfrest durch mehrmaliges Abdampfen mit absol. Alkohol entwässert. Rückstand 2,08 g (95%). Er wurde aus Alkohol umkristallisiert. Schmp. 182 bis 185°. Mischschmp. mit ω-Aminoacetophenonchlorhydrat 182 bis 183°.

---

[11] *P. Karrer, P. Portmann* und *M. Suter*, Helv. Chim. Acta **31**, 1617 (1948).

Versuch 3: Untersuchung über die Beständigkeit der freien Base von Amino methylolacetophenon (III). 0,448 g (III)-Chlorhydrat wurden in etwa 5 ccm Wasser gelöst und in einem Scheidetrichter mit Äther überschichtet. Zu diesem Gemisch wurde tropfenweise eine gesättigte wäßr. K_2CO_3-Lösung bis zur alkalischen Reaktion gegeben und die ausfallende freie Base sofort in Äther aufgenommen. Die vereinigten Ätherextrakte wurden in zwei Teile geteilt.

Der Eindampfrückstand einer Hälfte bildete ein gelbes Öl, in das einige Kristalle gebettet waren. Diese wurden abgetrennt und durch Abpressen auf Filtrierpapier gereinigt. Schmp. 200 bis 260°. Die Kristalle waren in verd. Salzsäure nicht mehr löslich.

Die andere Hälfte der Ätherextrakte wurde mit n HCl ausgeschüttelt. Die salzsaure Lösung wurde im Vak. am Wasserbad eingedampft. Der Rückstand wurde mehrmals in absol. Alkohol gelöst und wieder eingedampft, um ihn zu trocknen (0,23 g). Dann wurde er nochmals in wenig absol. Alkohol gelöst und mit absol. Äther vorsichtig gefällt. Zuerst fiel ein kristalliner Niederschlag, der aber bei weiterer Zugabe von Äther schmierig wurde. Die Mutterlauge wurde abgegossen und der Niederschlag nochmals in absol. Alkohol gelöst und mit Äther gefällt. Schmp. 152 bis 154°. Mischschmp. mit Ausgangsmaterial 152 bis 154°. Ausbeute 0,096 g (34%).

Versuch 4: O-Acetylierung von Aminomethylolacetophenon (III) zu (V). 0,5 g (III)[12] werden in 1 ccm Eisessig, der mit HCl-Gas gesättigt worden war, und 3 ccm Acetylchlorid versetzt und stehengelassen. Es tritt fast keine Lösung ein. Nach 6stünd. Stehen bei 20° werden weitere 3 ccm Acetylchlorid zugegeben und über Nacht belassen. Der Niederschlag, dessen Aussehen sich verändert hatte, wurde isoliert, in wenig absol. Alkohol gelöst und mit absol. Äther fraktioniert gefällt. Die zuerst fallenden Anteile erwiesen sich nach erneutem Umlösen aus Alkohol-Äther als ω-Aminoacetophenon-chlorhydrat[12] (Schmp. und Mischprobe 186°). Die nach Versetzen der Mutterlauge der ersten Fällung mit absol. Äther erhaltenen Kristalle wurden durch mehrmaliges Umfällen aus absol. Alkohol mit absol. Äther gereinigt. Schmp. 153°. Mischschmp. mit Ausgangsmaterial 143° (nicht identisch).

$C_{11}H_{14}O_3NCl$ (243,69). Ber. N 5,75, CH_3CO 17,65. Gef. N 5,90, CH_3CO 17,98.

Versuch 5: Reaktion von (III)-Chlorhydrat mit Acetylchlorid zu (VI). 0,5 g (III) und 10 ccm Acetylchlorid werden 5 Stdn. am Rückflußkühler gekocht. In dieser Zeit geht alles in Lösung. Dann wird das überschüssige Acetylchlorid abdestilliert, der Rückstand in Essigester aufgenommen und mit 0,2 n HCl ausgeschüttelt. Der Essigester wird verdampft. Rückstand 0,4 g Sirup, der bei 0,1 Torr im Kugelrohr destilliert wurde. Nach einem geringen Vorlauf geht die Hauptmenge bei einer Luftbadtemp. von 140 bis 155° als Öl über. Beim Behandeln mit absol. Äther kristallisiert das Öl durch. Schmp. 84 bis 85°. Die Verbindung läßt sich aus wenig Äther umkristallisieren und schmilzt dann bei 85°. Mischschmp. mit ω-Acetamidoacetophenon (VI) gleichliegend. Die Ausbeute beträgt 0,34 g, entsprechend 75%.

Das Vergleichsprodukt (VI) wurde auf analogem Wege aus ω-Aminoacetophenon-chlorhydrat mit Acetylchlorid dargestellt. Schmp. 85°. Die Ausbeute betrug 0,4 g oder 77%.

---

[12] Es wurde zu diesem Versuch, wie erst nachträglich erkannt wurde, ein nicht von ω-Aminoacetophenon völlig freies (III) eingesetzt.

Versuch 6: Reaktion von (III)-Chlorhydrat mit Phenylhydrazin zu (VII). 0,5 g (III)-Chlorhydrat und 0,85 g frisch destilliertes Phenylhydrazin (3 Mol) wurden in 10 ccm Eisessig gelöst. Der Ansatz wurde $^1/_2$ Std. am Wasserbad erhitzt. Nach dem Erkalten wurde von geringen Mengen eines weißen Kristallisats abgetrennt (Ammonchlorid) und die dunkle Mutterlauge in der Hitze vorsichtig mit Wasser versetzt und vom Harz filtriert. Beim Abkühlen schied sich ein dunkles Kristallisat aus, 0,1 g. Dieses wurde zuerst aus verd. Eisessig, dann aus verd. Alkohol umkristallisiert. Gelbe Kristalle vom Schmp. 149°. Die Mischprobe mit Phenylglyoxal-bisphenylhydrazon (VII) lag bei derselben Temp. Ein 2. Versuch mit 4 Mol Phenylhydrazin (1,15 g) steigerte die Ausbeute nicht.

Zur Herstellung des Vergleichspräparats (VII) wurden 0,5 g ω-Aminoacetophenon-chlorhydrat und 1 g Phenylhydrazin (3 Mol) mit 10 ccm Eisessig $^1/_2$ Std. am Wasserbad erhitzt und über Nacht abkühlen gelassen. Es bildeten sich gelbe Kristalle, die abgesaugt wurden. Sie wurden aus verd. Alkohol umkristallisiert. Schmp. 152°. Ausbeute 0,7 g, entsprechend 75%.

Versuch 7: Beständigkeit von (III)-Chlorhydrat gegenüber Salzsäure. 0,2 g (III)-Chlorhydrat wurden mit 10 ccm n HCl 1 Std. am Rückflußkühler gekocht. Dann wurde die Lösung im Vak. am Wasserbad eingedampft. Rückstand 0,20 g, die nach Umlösen aus wenig Alkohol-Äther einen Schmp. von 153° zeigten. Mischschmp. mit Ausgangsmaterial 152°. Ausbeute 0,18 g (90%).

Versuch 8: Einwirkung von salpetriger Säure auf (III)-Chlorhydrat, Bildung von ω-Chlor-ω-isonitrosoacetophenon (VIII). (III)-Chlorhydrat und ω-Aminoacetophenon-chlorhydrat wurden parallel in einer von *F. Schneider*, Qualitative Organic Microanalysis, S. 187, angegebenen, zur halbquantitativen Bestimmung (durch Aufsetzen eines Tropftrichters und Auffangen des entwickelten N_2-Gases in einer Mensur) modifizierten Apparatur der Einwirkung von salpetriger Säure unterworfen. Ansätze: je 0,1 g Hydrochlorid, 0,1 g $NaNO_2$ (zirka 2,4 Mol) in 2 ccm Wasser, 4 ccm Salzsäure 1 : 1 in Tropftrichter, Sperrflüssigkeit alkalische Permanganatlösung (5 g $KMnO_4$, 2,5 g KOH ad 100 ccm Wasser). Nach Abzug des Blindwertes ergaben sich Gasentwicklungen von 11,5 bzw. 10,0 ccm N_2, während sich für 1 Mol N_2 unter Versuchsbedingungen 11,2 bzw. 13,2 ccm berechnen. Das heißt also, daß in den genannten Verbindungen durch Einwirkung von salpetriger Säure der Aminostickstoff praktisch quantitativ eliminiert wird. In der Reaktionslösung hatte sich ein kristallisierter Körper abgeschieden, der sowohl aus (III) als auch aus ω-Aminoacetophenon präparativ dargestellt wurde.

Versuch 8a: 1 g (III)-Chlorhydrat und 1 g $NaNO_2$, gelöst in 20 ccm Wasser, wurden eisgekühlt tropfenweise mit 30 ccm 2 n HCl versetzt. Nach Erwärmen bis zum Ende der Gasentwicklung auf dem Wasserbad und Filtration vom Reaktionsharz schied sich in der gekühlten Lösung ein zunächst öliger, alsbald kristallisierender Körper aus (0,2 g). Nach Aufnahme in 2 bis 3 ccm Benzol und Fällen mit Petroläther lag der Schmp. bei 128 bis 130°. Die Cl- und N-haltige Verbindung löst sich in starken Alkalien und ist unlöslich in Soda. Ammoniakalische Silbersalzlösung wird in der Wärme reduziert, mit Eisen(III)-chlorid keine Farbreaktion. Die Annahme, daß die vorliegende Verbindung ident mit ω-Chlor-ω-isonitrosoacetophenon (VIII) sei, wurde durch Mischprobe mit dem nach *Claisen* und *Manasse*[9] hergestellten Präparat vom Schmp. 132° bestätigt. (Dieselbe Verbindung kann in gleicher

Weise auch aus ω-Aminoacetophenon erhalten werden. Siehe Versuch 8b.] Als weiteres Reaktionsprodukt wurden noch beträchtliche Mengen Benzoesäure (0,33 g) nachgewiesen. Ein N- und Cl-freies, bei 1,5 Torr und 100° Luftbadtemp. destillierendes Öl aus der Neutralfraktion wurde nicht identifiziert.

Versuch 8b: Einwirkung von salpetriger Säure auf ω-Aminoacetophenon. In gleicher Weise wie im Versuch 8a konnten aus 0,5 g Aminoacetophenonchlorhydrat 0,15 g ω-Chlor-ω-isonitrosoacetophenon (VIII) erhalten werden.

Versuch 9: Di-benzoylierung von (III)-Chlorhydrat zu (IX). 0,5 g (III)-Chlorhydrat werden in 10 ccm Wasser gelöst und mit einer Lösung von 1,4 g Benzoylchlorid (4 Mol) in 10 ccm Äther überschichtet. Zur unter Eiskühlung gut turbinierten Mischung wird im Laufe $^1/_2$ Std. eine Lösung von 0,5 g NaOH in 10 ccm Wasser zugetropft. Das isolierte amorphe Reaktionsprodukt wird aus verd. Alkohol umkristallisiert. Schmp. 146 bis 147°. Die Mischprobe mit dem aus Versuch 10 erhaltenen Produkt ergibt keine Depression (147 bis 148°). Die Ausbeute beträgt 0,26 g (28% d. Th.).

$C_{23}H_{19}O_4N$ (373,39). Ber. C 73,98, H 5,13, N 3,75.
Gef. C 73,96, H 5,29, N 4,00.

Versuch 10: α-Benzamido-β-benzoxypropiophenon (IX) aus α-Benzamido-β-oxypropiophenon (X). 0,5 g α-Benzamido-β-oxypropiophenon (X), dargestellt nach der Vorschrift von *Long* und *Troutman*[10], werden mit 0,8 g Benzoesäureanhydrid (1,9 Mol) $1^1/_2$ Stdn. am Wasserbad erhitzt, wobei das Gemisch homogen zusammenschmilzt. Nach beendeter Reaktion wird die Reaktionsmasse in etwa 70 ccm Essigester gelöst und mit wäßr. Sodalösung ausgeschüttelt. Der Essigester wird verdampft, der Rückstand in 10 ccm Alkohol in der Hitze gelöst und mit Wasser vorsichtig bis zur beginnenden Trübung versetzt und erkalten gelassen. Die isolierten Kristalle (Schmp. 138 bis 140°) werden ein zweites Mal aus verd. Alkohol umkristallisiert und schmelzen dann bei 148°. Ausbeute 0,3 g (45% d. Th.).

Versuch 10a: Erfolgloser Versuch der Benzoylierung von (X) mit Benzoylchlorid-Pyridin. 0,5 g α-Benzamido-β-oxypropiophenon (X) wurden mit 0,3 g Benzoylchlorid (1,2 Mol) und 5 ccm Pyridin über Nacht stehengelassen. Die Aufarbeitung des Ansatzes, die wie üblich erfolgte, ergab nur unverändertes Ausgangsmaterial. Schmp. 140 bis 141°. — Bei gleichem Ansatz, aber 12stünd. Erwärmen auf dem Wasserbad konnten nur Kristallisate isoliert werden, die weder mit dem Ausgangsmaterial noch dem Dibenzoat (IX) ident waren.

Versuch 11: d,l-erythro-1-Phenyl-2-aminopropandiol-1,3-chlorhydrat (IV) (d,l-erythro-Phenylserinol). 3 g ω-Amino-ω-methylol-acetophenon-chlorhydrat (III) werden in 100 ccm Wasser gelöst und mit 1 ccm konz. HCl angesäuert. Die Lösung wird mit 0,5 g Pd-Kohle (10%ig) versetzt und in einer starkwandigen Schüttelbirne unter einem Druck von 5 Atm. mit Wasserstoff geschüttelt. (Eine Bestimmung der H_2-Aufnahme konnte in unserer Versuchsanordnung nicht erzielt werden.) Nach 24stünd. Schütteln wird das Katalysatorfiltrat im Vak. auf dem Wasserbad verdampft. Zur Entwässerung des amorphen Rückstandes wird dieser mehrmals in absol. Alkohol aufgenommen und wieder der Eindampfrest hergestellt. Zur Kristallisation wird in etwa 10 ccm absol. Alkohol gelöst und vorsichtig mit absol. Äther gefällt. Das anfangs ölig ausfallende Produkt erstarrt nach längerem Stehen zu weißen Kristallen, sofern nicht zu viel Äther zugegeben worden war.

Das Rohprodukt (2,20 g, entsprechend 70%) wird erneut in etwa 5 ccm absol. Alkohol gelöst und mit absol. Äther gefällt. Schmp. 150°. Die Ausbeute beträgt bei gut gelungener Kristallisation 1,65 g, entsprechend 55% d. Th. Sie hängt sehr vom guten Gelingen der ersten Kristallisation ab. Der Schmp. des reinen Chlorhydrats, der nach mehrmaligem Umfällen erreicht wird, beträgt 153 bis 154°. Die Verbindung ist leicht löslich in Alkohol und Eisessig, unlöslich in Äther. Das in der Mutterlauge zurückbleibende Öl konnte nicht mehr zur Kristallisation gebracht werden.

$C_9H_{14}O_2NCl$ (203,67). Ber. C 53,07, H 6,93, N 6,88.
Gef. C 52,69, H 6,88, N 7,08.

Versuch 11a: Darstellung der freien Base von d,l-erythro-Phenylserinol (IV). 1,65 g d,l-erythro-Phenylserinol-chlorhydrat (IV) werden in 5 ccm Wasser gelöst und die Lösung mit K_2CO_3 übersättigt. Dabei fällt ein Öl aus, das in Essigester aufgenommen wird. Der Essigester hinterläßt nach dem Verdampfen ein helles Öl, das beim Verreiben mit absol. Äther kristallisiert. Die Kristalle werden in etwa 50 ccm Chloroform in der Hitze gelöst und die Lösung auf etwa 20 ccm eingeengt. Beim Abkühlen kristallisiert die Verbindung aus. Schmp. 104 bis 105°. Der von *Rebstock*[2] angegebene Schmp. für d,l-erythro-1-Phenyl-2-aminopropandiol-1,3 (IV) beträgt ebenfalls 104 bis 105°.

Versuch 12: d,l-erythro-Phenylserinol-1,3-diacetat[2] *(XIV).* Die Verbindung wurde nach der Vorschrift von *Rebstock*[2] durch $^1/_2$stünd. Kochen von 0,75 g (IV)-Base mit 2,25 g Essigsäureanhydrid dargestellt. Das nach dem Verdampfen des Acetanhydrids zurückbleibende Öl wurde in Essigester gelöst, die Lösung zuerst mit n HCl und dann mit Sodalösung ausgeschüttelt, der Essigester verdampft und der ölige Rückstand in 5 ccm Äther gelöst und mit Petroläther bis zur beginnenden Trübung versetzt. Nach mehrtägigem Stehen schieden sich Kristalle ab, die in Übereinstimmung mit der Literatur[2] bei 110 bis 111° schmolzen.

Versuch 13: Versuch über die Beständigkeit von (IV) gegenüber Salzsäure. 0,2 g d,l-erythro-Phenylserinol-chlorhydrat (IV) wurden 1 Std. mit 10 ccm n HCl am Rückflußkühler gekocht. Dann wurde die Lösung im Vak. auf dem Wasserbad eingedampft. Die wie in Versuch 11 vorgenommene Aufarbeitung ergab 0,15 g Kristalle (75% d. Th.) vom Schmp. 148°. Nach Mischschmp. ident mit Ausgangsmaterial.

Versuch 14: Umwandlung von (IV)-Chlorhydrat in das Monochlorhydrochlorid (XI) durch $SOCl_2$. 0,5 g (IV)-Chlorhydrat wird mit einer Mischung von 5 ccm Thionylchlorid und 5 ccm Chloroform unter Rückfluß am Wasserbad erwärmt, wobei es unter Gasentwicklung in Lösung geht. Die Lösung wird noch eine weitere $^1/_2$ Std. erhitzt. Dann wird im Vak. etwas eingeengt und vorsichtig mit absol. Äther versetzt, wobei das Chlorhydrat der Chlorbase (XI) ausfällt. Es wird abgesaugt und mit absol. Äther vom anhaftenden Thionylchlorid befreit. Das Produkt schmilzt noch vollkommen unscharf und wird in wenig absol. Alkohol (5 ccm) gelöst, mit Tierkohle kurz aufgekocht, filtriert und mit absol. Äther gefällt. Das erhaltene Produkt (XI) schmilzt bei 185 bis 186°. Die Ausbeute beträgt 0,25 g, entsprechend 48%. Beim Aufarbeiten der Mutterlauge erhält man nur mehr ein nicht kristallisierendes Öl. Wenn die Analyse auch einen zu tiefen Chlorwert ergab, so ist die Konstitution des Produktes (XI) doch durch die folgende Hydrierung zu (XII) gesichert.

$C_9H_{13}ONCl_2$ (222,12). Ber. Cl 31,93. Gef. Cl 29,73.

Versuch 15: Katalytische Dehalogenierung von (XI) zu Phenylalaninol-chlorhydrat (XII). Zur aushydrierten Suspension von 0,1 g Pd-Kohle (10%ig) in 10 ccm Wasser wird eine Lösung von 0,2 g (XI) in 7 ccm Wasser gegeben und weiter geschüttelt. Innerhalb $^1/_2$ Std. werden 21,7 ccm H_2 aufgenommen. Die berechnete Menge Wasserstoff beträgt 22,0 ccm (20°/720 mm). Der im Vak. hergestellte Eindampfrest des Katalysatorfiltrats wird in absol. Methanol gelöst und erneut eingedampft. Das zurückbleibende Öl erstarrt beim Abkühlen. Es wird in sehr wenig absol. Alkohol gelöst und mit absol. Äther gefällt. Schmp. 145 bis 147°. Die Ausbeute beträgt 0,12 g (70% d. Th.).

$C_9H_{14}NOCl$ (187,67). Ber. N 7,46, Cl 18,89. Gef. N 7,27, Cl 18,94.

Versuch 16: Phenylalaninol-chlorhydrat (XII)[11] *aus Phenylalanin-äthylester (XIII).* 0,5 g Phenylalaninäthylester (XIII) werden in 10 ccm absol. Äther gelöst und zu einer Lösung von 0,3 g $LiAlH_4$ in 10 ccm absol. Äther getropft. Dann bleibt der Ansatz $^1/_2$ Std. stehen und wird dann durch Zugabe von 100 ccm feuchtem Äther zersetzt. Die Mischung wird mit wenig (20 ccm) konz. NaOH versetzt, geschüttelt und die ätherische Schicht abgetrennt. Sie hinterläßt beim Verdampfen ein helles Öl, das in 10 ccm absol. Äther unter Zugabe von wenigen Tropfen absol. Alkohol gelöst und mit HCl-Gas-gesättigtem Äther als Chlorhydrat gefällt wird. 0,30 g (62%). Das Produkt wird aus wenig absol. Alkohol mit absol. Äther umgefällt und schmilzt dann bei 148 bis 150°. Eine Mischprobe mit der aus Versuch 15 erhaltenen Verbindung (XII) ergab keine Depression (148 bis 150°).

Zur Stellungsisomerisierung beim Umsatz von Halohydrinen mit NaN_3 und Darstellung des 1-Phenyl-1-amino-2,3-propandiols*.

(Über Azidoverbindungen, 3. Mitteilung[1, 2].)

Von

H. Bretschneider und **N. Karpitschka.**

Aus dem Institut für Organische und Pharmazeutische Chemie der Universität Innsbruck.

(Eingelangt am 9. Juli 1953. Vorgelegt in der Sitzung am 8. Oktober 1953.)

1-Phenyl-2-brom-1,3-propandiol (II) aus Zimtalkohol (I) ergab beim Umsatz mit NaN_3 unter Stellungsisomerisierung (Hydroxyl-Azidgruppe) 1-Phenyl-1-azido-2,3-propandiol (III). Dies wurde durch Perjodsäurespaltung von (III) zu CH_2O und dem nicht isolierten 1-Azido-phenylacetaldehyd bewiesen, der zu 2-Oxy-1-phenyläthylamin umgeformt wurde. Auf verschiedenen Wegen wurde (III) in das 1-Phenyl-1-amino-2,3-propandiol (IV) in guter Ausbeute übergeführt. Der Stellungsisomerisierung beim Umsatz von Halohydrinen mit NaN_3 zu Azidohydrinen wird ein paralleler Befund *Levenes* gegenübergestellt.

In den ersten Versuchen zur Synthese des Chloramphenicols durch *M. C. Rebstock* und Mitarbeiter[3] wurde Zimtalkohol (I) als Startmaterial gewählt, welcher die dem Antibiotikum eigene Phenylpropanstruktur bereits vorgebildet enthält. Für das aus Zimtalkohol (I) erhältliche Bromhydrin (II)[3, 4] wurde von *M. C. Rebstock*[3] an Hand des negativen Ausfalles der *Malaprade*-Reaktion bewiesen, daß ihm die Konstitution eines 1-Phenyl-2-brom-1,3-propandiols (II) zukommt. Der Umsatz

* Auszugsweise vorgetragen beim Chemikertreffen in Innsbruck am 1. 3. 1953.

[1] *H. Bretschneider* und *H. Hörmann*, Mh. Chem. **84**, 1021 (1953).

[2] *H. Bretschneider* und *H. Hörmann*, Mh. Chem. **84**, 1033 (1953).

[3] *M. C. Rebstock* et al., J. Amer. Chem. Soc. **71**, 2468 (1949).

[4] *N. H. Cromwell* und *Kwang-Chung Tsou*, J. Org. Chem. **15**, 1295 (1950).

mit Ammoniak gab aber nicht das gesuchte 1-Phenyl-2-amino-1,3-propandiol, sondern unter Stellungsisomerisierung (Hydroxyl-Aminogruppe) während der Substitution[5] 1-Phenyl-1-amino-2,3-propandiol (VII) in sehr geringer Ausbeute.

In gleicher Weise wurde von *Cromwell*[4] durch Umsatz von (II) mit Piperidin in Wasser unter Stellungsisomerisierung das 1-Phenyl-1-piperidino-2,3-propandiol erhalten. Als einfachste Formulierung dieser Umlagerung wird meist die Bildung entsprechender Oxyde als Intermediärprodukte angenommen, in welchen der Oxydring sich prinzipiell nach zwei Seiten durch Aminolyse öffnen kann[5, 6].

Im Zuge unserer Studien über Azidoverbindungen[1, 2] und deren reduktive Umformung in Aminoverbindungen schien es uns interessant, in dem genannten Bromhydrin (II) das Brom durch die Azidogruppe auszutauschen und diese in die Aminogruppe überzuführen. Auch bei diesem Umsatz war mit einer eventuellen Stellungsisomerisierung zu rechnen, wie eine Arbeit von *Levene*[7] zeigt; dieser Forscher versuchte, aus 1-Brom-2-oxy-propionsäureester — in welchem die Stellung des Broms durch reduktive Überführung in Hydracrylsäureester später bewiesen wurde[8] — über die Azidoverbindung und deren Reduktion zu Serin zu gelangen, erhielt aber Isoserin (2-Amino-1-oxy-propionsäure); das heißt, daß bei einem der beiden Reaktionsschritte des Umsatzes mit Natriumazid oder der Reduktion Umlagerung eingetreten sein muß. Weil die Konstitution des Azidoesters nicht festgelegt wurde, blieb unbewiesen, bei welchem Schritt die Umlagerung erfolgt.

$$CH_2(OH) \cdot CH(Br) \cdot CO_2C_2H_5 \xrightarrow{N_3^{(-)}} (\text{Azidoester}) \xrightarrow[\text{b) } H^+]{\text{a) } H_2} CH_2(NH_2) \cdot CH(OH) \cdot CO_2H$$

In diesem Zusammenhang ist bemerkenswert, daß der Umsatz des Bromhydrinesters mit Benzylamin, gefolgt von katalytischer Ablösung des Benzylrestes, in guter Ausbeute zu Serinester führen soll[8].

Der Umsatz des Zimtalkohols zum rohen 1-Phenyl-2-brom-1,3-propandiol (II) wurde von uns nach *Rebstock*[3] vorgenommen. Auf die anscheinend nicht ganz leichte Gewinnung des kürzlich von *Cromwell*[4] kristallisiert erhaltenen, tiefschmelzenden Reinproduktes (Schmp. 57 bis 59°) wurde verzichtet; die Abwesenheit von Verbindungen mit 1,2-Glykolstruktur wurde durch die negative *Malaprade*-Reaktion bestätigt und das durch eine Brombestimmung als etwa 80%iges Material

[5] *C. Mannich*, Arch. Pharmaz. **246**, 127 (1910).
[6] *P. Rabe*, Ber. dtsch. chem. Ges. **44**, 324 (1911).
[7] *P. A. Levene* und *A. Schormüller*, J. Biol. Chem. **105**, 546 (1934).
[8] *W. H. Hartung* und *A. M. Mattocks*, J. Biol. Chem. **165**, 501 (1946).

charakterisierte (II) (Versuch 1) mit Natriumazid in wäßrigem Alkohol umgesetzt (Versuch 2).

Orientierende Versuche zeigten, daß der Austausch von Brom gegen die Azidgruppe wahrscheinlich genauer als an der *Bildung ionisierten Broms* (anderweitige Bromionbildung durch Nebenreaktionen, wie Alkoholyse und Hydrolyse) am *Verbrauch des Azidions* bestimmbar ist. Der Azidionverbrauch kann, da ein Kontrollversuch die Indifferenz der gebundenen Azidgruppe (Benzylazid) gezeigt hatte, nach *F. Feigl*[9] titrimetrisch erfaßt werden. Diese Vorversuche unter Verfolgung des Azidverbrauches zeigten, daß die Reaktion nach 7stünd. Erwärmen auf dem Wasserbad praktisch beendet ist (Versuch 2a).

Analytische und präparative Reaktionen mit dem infolge seiner Labilität nicht weiter gereinigten Produkt des Azidumsatzes zeigten, daß als Hauptprodukt das 1-Phenyl-1-azido-2,3-propandiol (III) gebildet worden war, das heißt, daß eine Stellungsisomerisierung *während* des Azidumsatzes eingetreten ist. Neben (III) ist sicher noch etwas (II) vorhanden [Beweis: Bromgehalt (Versuch 2c) und katalytischer Hydrierungsversuch 6]; ob nicht umgelagertes isomeres 1-Phenyl-2-azido-1,3-propandiol vorhanden ist, wurde nicht entschieden.

Die genannte Zusammensetzung des Reaktionsproduktes der Natriumazideinwirkung wurde auf folgende Weise bewiesen: Das rohe Azidoprodukt verbrauchte 66% d. Th. an Perjodsäure (Versuch 2d und 3a). Diese und die folgenden Ausbeute-Angaben an Formaldehyd und β-Oxy-α-phenyläthylamin (V) wurden unter Annahme des Vorliegens von einem 1-Phenyl-1-azido-2,3-propandiol berechnet.] In den *wäßrigen*, mit Äther erschöpften Anteilen des Oxydationsansatzes konnten 68% d. Th. an Formaldehyd als Dimedonderivat nachgewiesen werden (Versuch 3b). [Die Wasserdampfdestillation der ätherlöslichen Anteile (IV) ergab Spuren von Benzaldehyd (Versuch 3c)]. Die $LiAlH_4$-Reduktion der *ätherlöslichen* Anteile des Reaktionsproduktes lieferte in 28%iger Ausbeute β-Oxy-α-phenyläthylamin (V) (Versuch 4), das als Hydrochlorid isoliert und durch Analyse sowie Mischprobe mit einem aus Benzoylcarbinoloxim (VI) durch $LiAlH_4$-Reduktion gewonnenen Vergleichspräparat sicher identifiziert wurde (Versuch 5). Die Verbindung (V) kann nur aus einem im Reaktionsgemisch der Perjodatspaltung vorliegenden, nicht isolierten und nicht bekannten α-Azido-phenylacetaldehyd (IV) entstanden sein. (Das Chlorhydrat des isomeren α-Oxy-β-phenyläthylamins, welches von uns gleichzeitig mit *Boyer*[10] durch $LiAlH_4$-Reduktion des ω-Azidoacetophenons erhalten wurde, schmilzt bei 212°.)

[9] *F. Feigl* und *E. Chargaff*, Z. analyt. Chem. **74**, 377 (1928).
[10] *J. H. Boyer*, J. Amer. Chem. Soc. **73**, 5865 (1951).

Die reduktive Aufarbeitung des Perjodatansatzes durch katalytische Hydrierung in Gegenwart von HCl ergab nur in der stickstofffreien Neutralfraktion ein definiertes Reaktionsprodukt; es dürfte in dem Öl nach dem Schmp. des aus ihm gewonnenen Benzoylderivats (49 bis 51°) das 1-Phenylpropandiol-1,3[11] vorliegen, das aus dem im rohen Azidoderivat noch vorhandenen Zimtalkoholbromhydrin (II) durch Ersatz des Broms gegen Wasserstoff entstanden sein dürfte (Versuch 6).

Damit ist aber auch auf präparativem Wege bewiesen, daß unser Azidoprodukt als (unreines) 1-Phenyl-1-azido-2,3-propandiol (III) anzusehen ist und somit die Umlagerung *während* des Austausches von Brom gegen Azid erfolgt. Es liegt nahe anzunehmen, daß dieselbe Annahme auch für die *Levene*sche Reaktionsfolge Gültigkeit besitzt.

Unter Verwendung der Äthylenoxydhypothese wäre hier formal die Annahme der Bildung des Äthylenoxydes durch das schwach alkalisch reagierende Natriumazid nötig und anschließende Ringöffnung durch N_3-Ion anzunehmen.

Experimentell wurde zusätzlich festgestellt, daß ein Azidverbrauch und somit Umsatz im sauren Bereich bei pH 5 bis 6 und 2 bis 3 überhaupt nicht eintritt. Das Bromhydrin wurde unverändert wiedergewonnen. Zum Umsatz ist somit Azidion erforderlich (Versuch 7).

Durch reduktive Umformung des 1-Azido-1-phenyl-2,3-propandiols (III) ist das 1-Amino-1-phenyl-2,3-propandiol (VII) nach verschiedenen Methoden in bedeutend höherer Ausbeute zugänglich als nach der von *Rebstock*[3] vorgenommenen einstufigen Reaktion des Zimtalkoholbromhydrins (II) mit Ammoniak. Während die Nacharbeitung dieses mit einer Ausbeute von 2,1% angegebenen Versuches das Phenylisoserinotatsächlich nur in 1,8%iger Ausbeute lieferte (Versuch 8), konnten durch Reduktion des Azidodiols (III) mit Pd-Kohle in Gegenwart von HCl 17,6% (Versuch 9), in Gegenwart von Ammoniak sogar 39% an Iso-phenylserinol (VII) erhalten werden (Versuch 10), während die nichtkatalytische Reduktion mit $LiAlH_4$ mit 31%iger Ausbeute verlief (Versuch 11). (Die Ausbeuten der Versuche 8 bis 11 beziehen sich auf eingesetzten Zimtalkohol.)

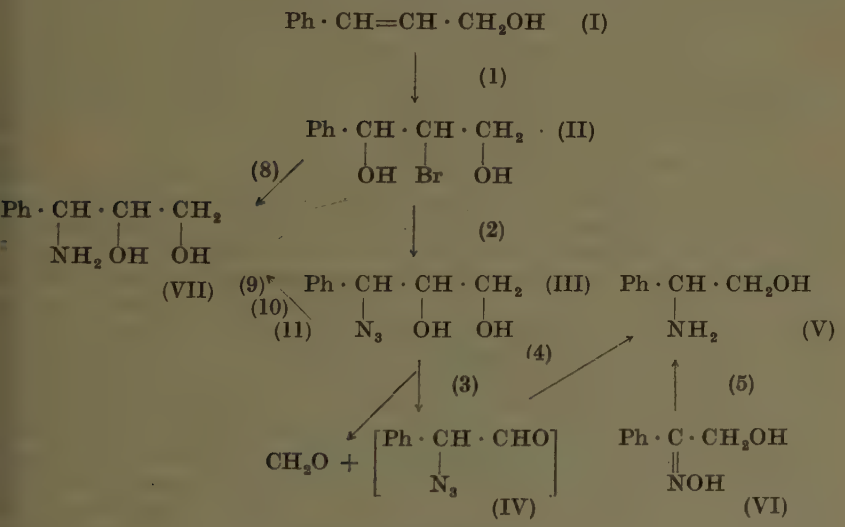
Als Ergebnis dieser Untersuchung ist unter Beiziehung des Befundes von *Levene*[7] festzuhalten, daß bei der Substitution von Halogen in Halogenhydrinen durch den Azidrest eventuell mit praktisch vollständigem Platzwechsel der beiden Substituenten, Hydroxyl- und Azidogruppe, im Reaktionsprodukt gerechnet werden muß; es erfolgt somit eine Stellungsisomerisierung wie beim Umsatz desselben Bromhydrins mit Ammoniak[3] oder sekundärem Amin[4]. Ohne Stellungsisomerisierung verlaufende Umsetzungen von Bromhydrinen mit Ammoniak bzw.

[11] *E. Fourneau* et al., Bull. soc. chim. France (4) **47**, 894 (1930), zit. nach Chem. Zbl. **1930 II**, 2892.

Aminen stellen hingegen die erwähnte Reaktion des 3-Oxy-2-brom-propionsäureäthylesters mit Benzylamin[8] sowie die der 3-Oxy-2-brom-buttersäure mit Ammoniak zu Allothreonin[12] vor.

Durch Untersuchungen von *S. Winstein* und Mitarbeitern[13] über Substitutionsreaktionen an Verbindungen mit Nachbargruppen, die an der Ausbildung des die Reaktion determinierenden Übergangszustandes entscheidend beteiligt sind, wurden fundamentale Erkenntnisse über Reaktionsmechanismen und Reaktionslenkung erzielt. Es ist anzunehmen, daß eine eingehende Untersuchung der hier besprochenen Reaktionen von Verbindungen, die ebenfalls Nachbargruppen enthalten, von großem Interesse sein wird.

Formelübersicht.



Experimenteller Teil.

(N. Karpitschka.)

Versuch 1: Darstellung von rohem 1-Phenyl-2-brom-1,3-propandiol (II)[3, 4].

In 200 ccm 50%iges Äthanol wurden gleichzeitig unter Rühren eine Lösung von 13,4 g Zimtalkohol (0,1 Mol) ($n_D^{20°} = 1{,}5824$) in 100 ccm Äthanol und eine solche von 16 g Brom (0,2 Mol) in 500 ccm Wasser im Laufe 1 Std. eingetropft (bei rascherem Zutropfen tritt unter Erwärmung vermehrte Harzbildung auf). Nach weiterem $^1/_2$stünd. Rühren wurde von Harzen filtriert und der Alkohol im Vak. (Badtemp. zirka 45 bis 50°) abgezogen, wobei ein

[12] *H. E. Carter* und *C. L. Zirkle*, J. Biol. Chem. **178**, 709 (1949).
[13] *S. Winstein* et al., vgl. z. B. J. Amer. Chem. Soc. **70**, 816 (1948) und zahlreiche weitere Arbeiten.

Öl ausfiel. Die erschöpfende Ätherextraktion lieferte 22,2 g eines gelben Öles ($n_D^{20°} = 1{,}5092$). *N. H. Cromwell* und Mitarbeitern[4] gelang es, das Zimtalkoholbromhydrin kristallisiert zu erhalten.

Analytik des rohen (II).

a) Keine Reaktion mit Perjodsäure: In zirka 10 ccm Alkohol gelöste Einwaagen von 0,116 g und 0,1226 g (II) wurden mit 50 ccm Perjodsäurelösung (1 ccm = 2,85 mg HJO_4) versetzt. Nach 3- bzw. 17stünd. Stehen (20°) wurden 2 g Kaliumjodid und zirka 10 g $NaHCO_3$ zugefügt und das ausgeschiedene Jod mit 0,1 n As_2O_3-Lösung rücktitriert. In beiden Fällen wurde keine Perjodsäure verbraucht[14].

b) Bromgehalt: Das rohe (II) enthält 27,7% Brom (Mittelwert). Liegt neben (II) nur Zimtalkohol selbst vor, so ist das Präparat zirka 80%ig. Das gebundene Brom wurde durch Rückflußerhitzen der Einwaagen (zirka 0,3 g) mit 20 ccm 15%iger KOH ionisiert und anschließend nach dem Ansäuern mit konz. HNO_3 nach *Volhard* titriert.

$C_9H_{11}O_2Br$ (231,09). Ber. Br 34,6. Gef. Br 27,7.

Das rohe (II) erwies sich gesättigt gegen Brom, während mit Tetranitromethan eine geringe Verfärbung auftrat.

Versuch 2: Umsatz von (II) mit NaN_3 zu (III).

23,1 g rohes (II) (0,1 Mol) wurden in 70 ccm Alkohol gelöst und unter Rühren mit einer Lösung von 7,15 g NaN_3 (0,11 Mol) in 30 ccm Wasser versetzt. Das Reaktionsgemisch (pH 8 bis 9) wurde am Wasserbad unter Rückflußkühlung zum Sieden erhitzt, wobei sich die anfänglich hellgelbe Lösung dunkelbraun färbte. Nach 7stünd., durch Vorversuche (2a) als genügend ermittelter Reaktionsdauer wurde der Alkohol im Vak. abgezogen, der Rückstand mit 60 ccm Wasser versetzt und 3mal mit je 50 ccm Äther extrahiert. Nach dem Trocknen und Abziehen des Äthers verblieben 16,42 g eines braunen Öles als Rückstand, welcher schwach nach Zimtalkohol roch.

a) Verfolgung des Umsatzes von (II) zu (III) an Hand des Verbrauches an Azidion: 2 g (II) (0,0086 Mol) wurden in 10 ccm Äthanol gelöst, 1,2 g NaN_3 (0,019 Mol) zugefügt und mit Wasser auf 50 ccm aufgefüllt. Am Zeitpunkt Null wurden die anwesenden g NaN_3 bestimmt (1,2230 g) und das Gemisch sodann im siedenden Wasserbad unter Rückflußkühlung und Rühren erhitzt. In bestimmten Zeitabständen wurden Proben (5 ccm) entnommen und der Verbrauch an NaN_3 ermittelt. Die Bestimmung wurde in Anlehnung an *F. Feigl*[9] so vorgenommen, daß zu 50 ccm 0,1 n J_2-Lösung 5 ccm Aceton und 2 Tropfen CS_2 gegeben wurden, hierzu wurde die Azidlösung fließen gelassen. Unter Gasentwicklung ging die Reaktion vor sich. Nach Beendigung derselben wurde der Überschuß an Jodlösung mit 0,1 n $Na_2S_2O_3$ zurück titriert.

Eine Blindprobe, bei der eine Einwaage NaN_3 allein in wäßr.-alkohol. Lösung 7 Stdn. am siedenden Wasserbad erhitzt wurde, wurde als konstant befunden.

Nach 5stünd. Erhitzen war bereits nur mehr eine geringe Zunahme des Azidverbrauches festzustellen, der nach 7 Stdn. sich nicht mehr wesentlich ändert.

[14] Zur Methodik vgl. Org. React. **2**, 363 (1944) und *M. C. Rebstock* et al., J. Amer. Chem. Soc. **71**, 2462 (1949).

b) Kontrollversuch mit Benzylazid[15]*:* Benzylazid stört die jodometrische Azidionbestimmung nicht. Gewogene Proben von Benzylazid wurden in 30 ccm Alkohol gelöst und zur vorgelegten Reaktionslösung (J_2-Lösung, Aceton, CS_2) gegeben. Nach $^1/_2$ Std. wurde mit 0,1 n $Na_2S_2O_3$ zurücktitriert. Es war praktisch kein Verbrauch festzustellen.

c) Brombestimmung im öligen Reaktionsprodukt von Zimtalkoholbromhydrin mit NaN_3 [1-Phenyl-1-azidopropandiol (III)]: Da sich nach *Curtius*[16] Azidoverbindungen (Benzylazid) gegen Alkali als absolut beständig erwiesen haben, wurde hier von dieser Tatsache Gebrauch gemacht und die eingewogene Azidoverbindung, deren *Beilstein*-Probe positiv ausfiel, wie im Versuch 1b angegeben, mit Alkali gekocht und das abverseifte Bromid argentometrisch nach *Volhard* bestimmt. Die verwendete Azidoverbindung war frei von Azid- und Bromidion. Als Mittelwert von 4 Versuchen resultierte ein Bromgehalt von 6,6%.

Die nach Versuch 1 dargestellten rohen Präparate des 1-Phenyl-1-azido-2,3-propandiols (III) dürften somit noch zirka 7,5% unverändertes Zimtalkoholbromhydrin enthalten.

d) Zeitliche Verfolgung der Perjodsäurespaltung des 1-Phenyl-1-azido-2,3-propandiols (III): Das nach Versuch 2 in 7stünd. Reaktion erhaltene rohe (III) wurde, nachdem vorher ermittelt worden war, daß Perjodsäure auf Azidoverbindungen (Benzylazid) ohne Wirkung ist, in 10 ccm Äthanol gelöst und mit 50 ccm HJO_4-Lösung (1 ccm = 2,85 mg HJO_4) versetzt; dabei war leichte Trübung bemerkbar. Nachdem das Reaktionsgemisch bei Zimmertemp. eine bestimmte Zeit gestanden war, wurde mit 0,1 n As_2O_3 zurücktitriert.

Nach 3 Stdn. war kein weiterer Verbrauch an Oxydationsmittel feststellbar. Der Verbrauch selbst betrug, angenommen, es liege reines Phenylazidopropandiol vor, 66% d. Th.

Versuch 3: Präparative Perjodatspaltung des 1-Phenyl-1-azido-2,3-propandiols (III) und Isolierung der dabei entstandenen Produkte.

a) Spaltung: 1,10 g rohes (III) wurde in 9 ccm Dioxan gelöst, 11 ccm 10%ige $NaJO_4$-Lösung sowie 5,5 ccm 25%ige H_2SO_4 zugegeben und 1 Std. bei 20° stehen gelassen. Sodann wurde das Reaktionsgemisch mit 30 ccm Wasser verdünnt und das ausfallende Öl 3mal mit je 15 ccm Äther extrahiert. (Die wäßr.-dioxanhaltige Phase wurde zur Isolierung des Formaldehyds verwendet; siehe b.) Nach dem Trocknen und Abdestillieren des Äthers verblieben 0,851 g eines unangenehm und nach Bittermandeln riechenden, bräunlichen Öles (IV), dessen Azidreaktion — nach Betupfen einer Probe mit konz. H_2SO_4 (starke Gasentwicklung und Zersetzung) — positiv war.

b) Formaldehyd: Ein aliquoter Teil ($^1/_{10}$) der wäßr.-dioxanhaltigen Phase wurde mit gesättigter $NaHCO_3$-Lösung neutralisiert und zur Zerstörung der überschüssigen HJO_4 mit 5 ccm 1 m As_2O_3, 2 g $NaHCO_3$ und 5 ccm 20%iger KJ-Lösung versetzt und 15 Min. stehengelassen[14]. Sodann wurde mit Eisessig auf pH = 5 angesäuert und mit 10 ccm alkohol. Dimedonlösung (75 mg pro ccm) versetzt, wobei beim Kühlen und Kratzen mit dem Glasstab Kristalle abgeschieden wurden. Nach 3stünd. Stehen im Eisbad konnten 0,114 g Formaldimethon (68% d. Th.) vom Schmp. 187 bis 189° gewonnen werden; die Mischprobe zeigte keine Depression.

[15] *Th. Curtius*, Ber. dtsch. chem. Ges. **55**, 1565 (1922).

[16] *Th. Curtius* und *A. Darapsky*, J. prakt. Chem. **63**, 428 (1901); Ber. dtsch. chem. Ges. **35**, 3229 (1902).

c) Benzaldehyd: 0,807 g rohes ätherlösliches Spaltprodukt (IV) wurden in 10 ccm Wasser suspendiert und einer Wasserdampfdestillation unterworfen. Das Destillat (zirka 10 ccm) wurde mit Essigsäure auf pH = 5 angesäuert und mit 3 ccm alkohol. Dimedonlösung versetzt. Es konnten nach 5stünd. Einstellen in das Eisbad 24 mg Benzaldimethon vom Schmp. 193 bis 195° isoliert werden. Mischprobe zeigte keine Depression.

Versuch 4: Reduktion des nicht isolierten Phenyl-azido-acetaldehyds (IV) mit $LiAlH_4$ zu (V).

1,021 g des nach Versuch 3a erhaltenen ätherlöslichen Spaltproduktes (IV), in welchem der Azidophenylacetaldehyd (IV) angenommen wird, wurden in 20 ccm absol. Äther gelöst und zu einer Lösung von 1,018 g $LiAlH_4$ (0,027 Mol) in 40 ccm absol. Äther bei Zimmertemp. langsam zutropfen gelassen. Nach 2stünd. Rückflußerhitzen (Feuchtigkeitsausschluß, Wasserbad) wurde der Komplex vorsichtig und unter Eiskühlung mit 15 ccm Eiswasser zersetzt und mit verd. HCl auf kongosaure Reaktion gebracht. Die abgetrennte Ätherphase enthielt 0,073 g braunes Öl. Die wäßr.-salzsaure Lösung wurde unter Kühlung in Öllauge eingerührt und die basischen Anteile 4mal mit je 30 ccm Äther extrahiert. Die vereinigten und getrockneten Ätherextrakte ergaben nach dem Abziehen des Lösungsmittels 0,442 g öligen Trockenrest. Aus der absol. Ätherlösung des Trockenrestes wurde durch trockenes HCl-Gas das Hydrochlorid gefällt, 0,327 g.

Zur Analyse wurde das Hydrochlorid aus Alkohol-Essigester umkristallisiert und 24 Stdn. bei 105° und 3 Torr getrocknet. Die erhaltenen Kristalle schmolzen bei 135 bis 137° zur trüben Flüssigkeit, woraus wieder Kristalle wuchsen, die bei 145 bis 147° durchschmolzen.

$C_8H_{12}ONCl$ (173,64). Ber. C 55,33, H 6,96, N 8,07, Cl 20,42.
Gef. C 55,66, H 6,37, N 7,97, Cl 20,14.

Ein Mischschmp. mit dem über das ω-Oxy-acetophenonoxim (VI) hergestellten β-Oxy-α-phenyläthylamin-HCl (V), welches dieselben Eigenschaften beim Schmelzvorgang zeigte, ergab keine Depression.

Versuch 5: Darstellung des β-Oxy-α-phenyläthylamins (V) aus ω-Oxy-acetophenonoxim (VI).

0,98 g ω-Oxy-acetophenonoxim (0,0065 Mol) (VI)[17, 18] wurden in 20 ccm absol. Äther gelöst und zu einer Suspension von 1,2 g $LiAlH_4$ (0,032 Mol)[19] in 40 ccm Äther tropfen gelassen. Nach 3stünd. Rückflußerhitzen wurde unter Eiskühlung mit 15 ccm Eiswasser und 5 ccm HCl (1 : 1) vorsichtig zersetzt. Die abgetrennte Ätherphase enthielt 28 mg öligen Trockenrest. Die wäßr.-salzsaure Lösung wurde unter Kühlung in Öllauge eingerührt und die Basen mit Äther 4mal mit je 25 ccm extrahiert. Nach dem Trocknen und Abdestillieren des Äthers verblieb ein öliger Rückstand (0,489 g). Aus der Lösung des Rückstandes in Essigester wurde durch Einleiten von trockenem HCl-Gas unter Kühlung das Hydrochlorid des β-Oxy-α-phenyläthylamins (V) gefällt. Schmp. nach Umlösen (wie vorstehend angegeben) 145 bis 147°; Ausbeute 0,465 g (41% d. Th.).

[17] *V. Meyer* und *E. Nägeli*, Ber. dtsch. chem. Ges. **16**, 1623 (1883).
[18] *S. Gabriel* und *J. Colman*, Ber. dtsch. chem. Ges. **47**, 1867 (1914).
[19] *E. Larsson*, Svensk Kem. Tidskr. **61**, 242 (1949); zit. nach Chem. Abstr. **44**, 1898 (1950).

Versuch 6: Katalytische Hydrierung von (IV).

Hierzu wurden 3,139 g (IV) (0,02 Mol) in 50 ccm Alkohol gelöst, mit 2,0 ccm konz. HCl (1 Äquivalent) und mit 0,8 g 10%iger Pd-Kohle versetzt und $6^1/_2$ Stdn. bei Normalbedingungen hydriert. Der Vakuumeindampfrest des Katalysatorfiltrats wurde in Äther suspendiert und 3mal mit je 10 ccm verd. HCl ausgeschüttelt. Aus den stark alkalisierten, wäßr. Anteilen wurden durch Äther 0,478 g ölige Basen isoliert, die aber weder selbst kristallin erhalten noch in ein kristallisiertes Derivat übergeführt werden konnten.

Aus der im Äther verbliebenen N-freien Neutralfraktion (*Lassaigne*-Probe negativ) (1,655 g neben 0,126 g harzigen Produkten) konnte durch Benzoylierung nach *Schotten-Baumann* oder *Einhorn* ein kristallines Produkt (1,21 g) vom Schmp. 49 bis 51° erhalten werden. Vermutlich handelt es sich um das Dibenzoat des Phenylpropan-1,3-diols, welches bei 51° schmelzen soll[11].

Versuch 7: Kein Umsatz des (II) mit NaN_3 in saurer Lösung.

4 g rohes (II) (0,017 Mol) wurden in 30 ccm Alkohol gelöst und mit 2,331 g NaN_3 (0,036 Mol) versetzt und das Gemenge mit Wasser und n HCl auf pH = 5 bis 6 eingestellt. Das Reaktionsgemisch wurde im Wasserbad unter Rückflußkühlung 6 Stdn. erhitzt. Ein aliquoter Teil wurde mit $NaHCO_3$ schwach alkalisch gemacht und nun das NaN_3 jodometrisch bestimmt. Es war kein Verbrauch an NaN_3 festzustellen.

Dasselbe Ergebnis zeigte ein Versuch, der mit HCl auf pH = 2 bis 3 eingestellt worden war.

Nach Beendigung der Reaktion wurde der Alkohol im Vak. abgezogen, mit Wasser verdünnt und 5mal mit je 30 ccm Äther extrahiert. Die vereinigten Extrakte wurden getrocknet und der Äther abdestilliert. Als Rückstand verblieben in beiden Ansätzen zirka 86% des eingesetzten (II).

Versuch 8: Umsatz von (II) mit NH_3 zu (VII)[3].

Es wurden 4 g (II) (0,017 Mol) mit 10 ccm bei 0° gesättigtem ammoniakal. Äthanol und 100 ccm 28%iger wäßr. Ammoniak im Autoklaven 16 Stdn. auf 100° erhitzt. Darauf wurde das Filtrat des verharzten Reaktionsgemisches mit Essigester extrahiert. Der Eindampfrest des Essigesters (0,168 g braunes Öl) wurde mit 5 Tropfen konz. HCl versetzt und das Wasser durch wiederholte Aufnahme mit absol. Alkohol-Benzol und Verdampfen im Vak. entfernt. Zuletzt wurde mit 2 ccm n-Propanol aufgenommen und zur Kristallisation gestellt. Es konnten so 65 mg (1,8% d. Th.) einer bei 223 bis 225° schmelzenden Verbindung erhalten werden. *M. C. Rebstock et al.*[3] geben Schmp. 216 bis 217° an.

Versuch 9: Katalytische Hydrierung des 1-Phenyl-1-azido-2,3-propandiols (III) zu (VII) in saurer Lösung.

16,42 g (III) (0,085 Mol) wurden in 100 ccm reinem Alkohol gelöst und mit 7,5 ccm konz. HCl (0,088 Mol) und 4 g frischer Pd-Kohle (10%ig) versetzt. Nach 6stünd. Schütteln in einer Wasserstoffatmosphäre (5 atü) wurde das Katalysatorfiltrat im Vak. zur Trockene gebracht und zur Entfernung der letzten Wasserreste mehrmals mit absol. Alkohol-Benzol aufgenommen und im Vak. verdampft. Schließlich wurde aus zirka 15 ccm absol. n-Propanol 1mal umgelöst und das Hydrochlorid als bei 224 bis 225° schmelzende Kristalle erhalten. Nach Mischprobe ident mit dem aus Versuch 8 erhaltenen Hydro-

chlorid. Ausbeute 3,92 g reines (VII). Die durch starkes Alkali abgeschiedene mit Essigester aufgenommene Base schmilzt nach dem Umkristallisieren aus Essigester-Petroläther bei 134 bis 135°.

Versuch 10: Katalytische Hydrierung von (III) in ammoniakal. Äthano zu (VII).

9 g (III) (0,046 Mol) wurden in 50 ccm mit Ammoniak gesättigtem Äthano gelöst, 3 g 10%ige Pd-Kohle zugesetzt und in einer Druckbirne 7 Stdn unter 5 atü Wasserstoff bei 20° geschüttelt. Darauf wurde das Katalysator filtrat zur Trockene verdampft und noch mehrmals mit je 20 ccm Wasse aufgenommen und im Vak. verdampft, bis kein NH_3-Geruch mehr wahr nehmbar war. Das braune Öl (6,42 g) wurde mit 3 ccm konz. HCl versetzt und das Wasser durch wiederholte Aufnahme in absol. Alkohol-Benzol und Verdampfen im Vak. entfernt. Der Trockenrest wurde in 12 ccm n-Propano aufgenommen, vom NH_4Cl filtriert und in Eis gestellt. Die auskristallisieren den filzigen Nädelchen zeigten nach dem Waschen mit n-Propanol und absol. Äther einen Schmp. von 224 bis 225°. Mischprobe 223 bis 225°; Aus beute 4,81 g.

Versuch 11: Reduktion des 1-Phenyl-1-azido-2,3-propandiols (III) mit $LiAlH_4$ zu (VII).

2,1 g (III) (0,011 Mol) wurden in 30 ccm absol. Äther gelöst und zu einer Lösung von 1 g $LiAlH_4$ (0,026 Mol) in 40 ccm absol. Äther langsam zutropfen gelassen. Nach 2stünd. Rückflußerhitzen (Feuchtigkeitsausschluß) am Wasserbad wurden unter Außenkühlung zirka 10 ccm Eiswasser und 10%ige Salzsäure bis zur kongosauren Reaktion zugefügt, durchgeschüttelt und getrennt. Die wäßr. Phase wurde nun in Öllauge eingerührt und die abge schiedenen Basen mit Äther extrahiert. Die Basenfraktion (0,8103 g) wurde in 4 ccm Essigester aufgenommen und durch Einleiten von trockenem HCl Gas das Hydrochlorid gefällt. Es wurden 0,884 g mit Essigester gewaschene und getrocknete Kristalle erhalten, die nach Schmp. und Mischprobe iden mit der in den vorstehenden Versuchen (9 und 10) erhaltenen Verbindung waren.

Glimmlichtelektrolyse. XXVI*.

Oxydationen und Reduktionen in der Glimmlichtelektrolyse.

Von

W. Kohl und A. Klemenc.

Aus dem Institut für Allgemeine Chemie der Technischen Hochschule Wien.

Mit 1 Abbildung.

(*Eingelangt am 14. Juli 1953. Vorgelegt in der Sitzung am 8. Okt. 1953.*)

Das Verhalten folgender oxydierbarer Salze wird untersucht: $MnSO_4$, K_3CrO_3, $NaHSO_3$, NaH_2PO_2, $K_4[Fe(CN)_6]$. Nach den bisherigen Untersuchungen ist eine hohe Konzentration an H-Atomen bei der G. E. vorhanden. Trotzdem gelingt es nicht, H_3AsO_4, $K_2Cr_2O_7$, CrO_3, $Fe(SO_4)_2$, $K_3[Fe(CN)_6]$ zu reduzieren; dabei beträgt die Zahl der Wasserstoffatome, welche die Oberfläche treffen, 10^{18} sec/cm^2 bei einem Energieaufwand von 0,25 kW.

I. Wie in XXV bedeuten: S die Summe des vom System aufgenommenen Sauerstoffes, ausgedrückt in ml Sauerstoff; o_c die aufgewendeten Coulomb, ausgedrückt in ml Sauerstoff; S/o_c ist demnach ein Maß für die Oxydation, ausgedrückt in *Faraday*-Äquivalenten.

1. Die bisher besprochenen Substanzen $FeSO_4$, $SnCl_2$ und H_3AsO_3 sind alle leicht oxydierbar und die gebildeten Oxydationsprodukte stabile Verbindungen. Es war nicht ohne Interesse, zu sehen, wie sich *schwer* oxydierbare Stoffe verhalten.

Als Vertreter einer solchen Gruppe wurde *Mangansulfat* verwendet. Schon in einer früheren Arbeit[1] wird erwähnt, daß aus neutraler Mangan(II)-chloridlösung ein brauner, jodabscheidender Niederschlag ausfällt. Hierüber wurden nun systematische Untersuchungen angestellt. Sofort nach dem Einschalten des Stromes scheiden sich direkt unter dem Glimmfleck hellbraune Flocken aus, die später

* XXV: Mh. Chem. 84, 498 (1953).

[1] *A. Klemenc* und *H. F. Hohn*, Z. physik. Chem. **166**, 343 (1933).

dunkel werden. Die Zusammensetzung des Niederschlages wurde nach zwei verschiedenen Methoden bestimmt[2]; er ist eine Mischung aus 22% Mn_2O_3 und 78% MnO_2. Der Niederschlag gibt bei der Behandlung mit konzentrierter Phosphorsäure eine tiefviolette Färbung. Dies ist nach *Mayer* und *Kanters*[3] ein sicherer Nachweis für dreiwertiges Mangan[4]. In der Abb. 1 sind einige Oxydationswerte aufgetragen, einerseits für eine Lösung von Mangansulfat allein, anderseits für $MnSO_4$-Lösungen mit Zusatz von Schwefelsäure oder ($NH_3 + NH_4Cl$)[3]. Eine eindeutige, durch Δn kennzeichnete Oxydation liegt nicht vor, da sich eine feste Phase abscheidet, welche die Oberfläche blockiert. Dies kommt in der Abb. 1 deutlich zum Ausdruck. Bezüglich Δn siehe XXV*.

2. Verhalten einer *Chromitlösung*: Sie wird in alkalischer Lösung zu Chromat oxydiert:

$$CrO_3^{3-} + 3\,OH = CrO_4^{2-} + H_2O + OH^-; \quad \Delta n = 3.$$

Tabelle 1.
Versuchsdauer 1 Std., 60 mA, 480 Volt, 155 Coulomb, 12 Torr; Konz.: Mol/l.

$c_{Cr^{III}}$	c_{KOH}	S/o_c
0,022	0,35	3,3
0,085	1,4	7,3
0,174	1,4	7,0

Dieser Oxydationsvorgang vollzieht sich jedoch nicht einfach bzw. eindeutig. Das ersieht man daraus, daß die Kurve S/o_c als Funktion von c aufgetragen eine Tangente gibt, die im Koordinatenursprung mit der Abszissenachse nicht den Winkel einschließt, der $\Delta n = 3$ entspricht, sondern einem zwischen $\Delta n = 1$ und $\Delta n = 2$ liegenden Werte.

3. Verhalten von *Natriumhydrosulfit*:

$$NaHSO_3 + 2\,OH = NaHSO_4 + H_2O; \quad \Delta n = 2.$$

Da eine Sulfitlösung im Vakuum SO_2 abspaltet, muß dies bei der Elektrolyse berücksichtigt werden. Das abziehende Gas wurde im Wäscher absorbiert[5]. Hier befindet sich eine titrierte Lauge, die Wasserstoffperoxyd enthält. Der Unterschied des Titers vor und nach dem Versuch gibt die abgesaugte Menge Schwefeldioxyd. Die Oxydation ist nach Abzug der Korrektur ziemlich bedeutend. Wie die Kurve in Abb. 1 zeigt, ist der Verlauf auch dieser Oxydation nicht einfach, denn es sollte dann $\Delta n = 2$ sein, was nicht der Fall ist. Das ist zu erwarten, da man es mit einem Salz zu tun hat, welches bei der Elektrolyse ein Gas abspaltet; die abgeleiteten Gesetze[6] gelten jedoch nur für nichtflüchtige Stoffe.

[2] *W. Kohl*, Dissertation Univ. Wien (1952).
[3] *J. Mayer* und *R. Kanters*, Z. anorg. Chem. **185**, 177 (1922).
[4] Doch wird das Bestehen von dreiwertigem Mangan bezweifelt. *W. Klemm*, Angew. Chem. **63**, 396 (1951).
[5] Apparatur: *W. Kohl* und *A. Klemenc*, Mh. Chem. **82**, 1041 (1951).
[6] *A. Klemenc* und *W. Kohl*, Mh. Chem. **84**, 498 (1953). Auffallend ist das Ansteigen von S/o_c mit zunehmender Konzentration. Es ist möglich

4. Die Oxydation von *Natriumdihydrogenphosphat*, NaH_2PO_2:

$$NaH_2PO_2 + 4\,OH = NaH_2PO_4 + 2\,H_2O; \quad \Delta n = 4$$

verläuft ganz den Erwartungen entsprechend, wie dies auch in der Abb. 1 zum Ausdruck kommt. Das gleiche Ansteigen des Wertes S/o_c bei höheren Konzentrationen wäre vielleicht so zu erklären, wie unter [7] angegeben.

5. *Phosphorige Säure*, H_3PO_3. Die Oxydation erfolgt glatt nach:

$$H_3PO_3 + 2\,OH = H_3PO_4 + H_2O; \quad \Delta n = 2,$$

wie dies ebenfalls in der Abb. 1 zu sehen ist.

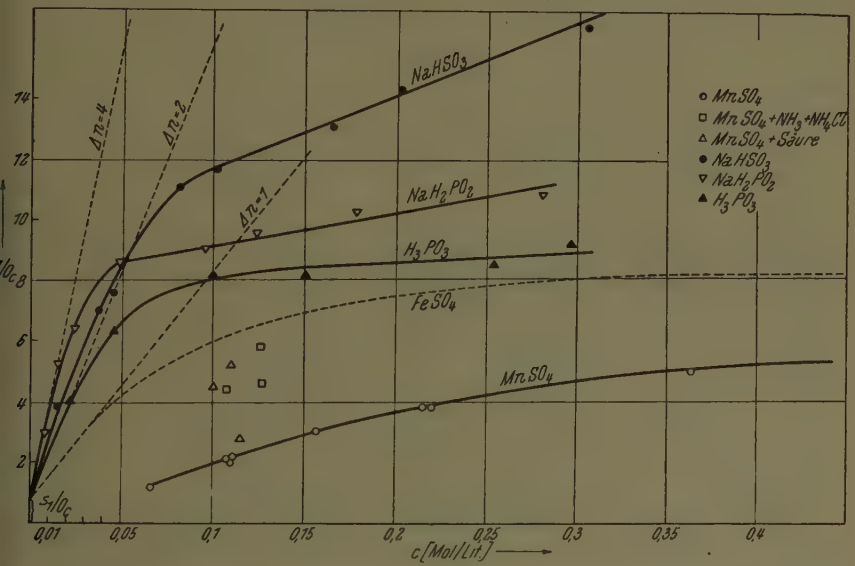


Abb. 1. Oxydationswerte S/o_c für vier oxydierbare Stoffe. — Als Eichkurve ist die Oxydation von Eisen(II)-sulfat eingezeichnet, dessen Oxydation nach der Gleichung $Fe^{++} + OH = Fe^{+++} + OH^-$ mit $\Delta n = 1$ verläuft[6]. Man sieht dadurch besonders anschaulich die scharfe Kennzeichnung der Vorgänge nach dem Werte der Ladungsänderung Δn.

6. $K_4[Fe(CN)_6]$: Das Komplexsalz wird oxydiert, doch scheint die Oxydation kein einheitliches Produkt zu liefern. Es wurde deshalb von einer weiteren Verfolgung der Reaktion abgesehen.

---

daß hier eine Oxydation des abgespaltenen Schwefeldioxyds erfolgt. Auch die Bildung von Dithionat wäre möglich:

$$2\,NaHSO_3 + 2\,H = 2\,H_2 + Na_2S_2O_6.$$

[7] Es wäre eine Reaktion, analog der Bildung der Peroxydischwefelsäure, denkbar, die sich erst bei höheren Konzentrationen auszuwirken beginnt.

II. Daß man es bei der G. E. mit *zwei* aktiven Bestandteilen zu tun hat, ist schon mehrfach betont worden. Es soll hier zusammenhängend noch einmal das Notwendigste gesagt werden mit ergänzenden Bemerkungen.

1. Wenn man 2 n H_2SO_4 elektrolysiert, so erhält man drei Oxydationsprodukte: Wasserstoffperoxyd, Carosäure und Peroxydischwefelsäure. Wird die gleiche Lösung bei Gegenwart von 10^{-3} Mol HCl/l elektrolysiert, so fällt die Konzentration des Wasserstoffperoxyds und die der Carosäure um 40 bzw. 20%, während sich die der Peroxydischwefelsäure nur um 5% ändert[8].

Diese Feststellung hat folgende Bedeutung: Es können sich genannte Stoffe nach den Reaktionswegen a oder b bilden:

a	b
$2\,OH = H_2O_2$	
$H_2SO_4 + OH = H_2O + HSO_4$	$H_2SO_4 + H = H_2 + HSO_4$
$2\,HSO_4 = H_2S_2O_8$	$2\,HSO_4 = H_2S_2O_8$
$OH + HSO_4 = H_2SO_5$	

Während für die Bildung der Peroxydischwefelsäure zwei Wege nach a oder b möglich sind, ist für die Entstehung von Wasserstoffperoxyd und Carosäure das Vorhandensein von OH-Radikalen notwendig[9]. Nachdem sich gezeigt hat, daß die Gegenwart von Chlorionen ($c = 10^{-3}$ Mol/l) in der Lösung die Bildung von Peroxydischwefelsäure nur sehr wenig beeinflußt, ist es naheliegend, daß die Bildung der letzteren nach der Gleichungsfolge b vor sich gehen wird. Bei höherer Konzentration der Chlorionen ($c = 10^{-2}$ Mol/l) wird dann auch die Bildung der Peroxydischwefelsäure sehr stark vermindert. Es ist verständlich, daß auch die Reaktionsfolge b durch einen 10mal geringeren Chlorgehalt schon etwas beeinflußt werden kann, wie dies ja auch gefunden wird. Vorgänge

Tabelle 2. Oxydation von Fe(II)-chloridlösung und Fe(II)-sulfatlösung.
Versuchsdauer 1 Std., 60 mA, 500 Volt, 170 Coloumb, 13 Torr; Konzentrationen: Mol/l.

C_{FeCl_2}	$C_{H_2SO_4}$	$C_{H_3PO_3}$	S/o_c	Reine wäßrige Lösung	
				$FeSO_4$	S/o_c
0,12	—	—	6,5	0,11	6,5
0,12	1,0	—	5,4	0,08	5,4
0,08	—	—	5,6	—	—
0,08	—	0,66	4,8	—	—

[8] *A. Klemenc* und *H. Kalisch*, Z. physik. Chem. **182**, 91 (1938).
[9] *A. Klemenc*, Z. anorg. Chem. **240**, 167 (1939); Z. physik. Chem. **183**, 297 (1939).

nach a und b sind nicht Reaktionen eines Redoxsystems, da kein Übertritt von Elektronen erfolgt.

2. Eine Lösung von Fe(II)-chlorid in Wasser oder in einer 1 m H_2SO_4-Lösung geben bei der Elektrolyse fast den gleichen S/o_c-Wert.

In reiner wäßriger Lösung bildet sich Wasserstoffperoxyd, das für die Oxydation zur Verfügung steht[6]. Eisen(II)-chlorid wird in gleichem Ausmaß oxydiert wie Eisen(II)-sulfat. Warum jedoch in 1 m H_2SO_4 der Wert von S/o_c sogar kleiner ist, wo gerade eine Zunahme zu erwarten ist, wäre noch zu klären.

Die im vorstehenden beschriebenen Vorgänge sind nur möglich, wenn eine Bildung von Wasserstoffperoxyd und Oxydationsprodukten in der Schwefelsäure- bzw. Phosphorsäurelösung vollständig unterdrückt wird, denn sonst müßten vorhandene Fe(II)-Ionen oxydiert werden. Die Konzentration ist in den Beispielen, die in der Tabelle 3 angegeben sind, bereits so groß, daß nun auch keine Peroxydischwefelsäure gebildet werden kann. Nach den Beobachtungen von *Klemenc* und *Kalisch* genügt eine Chlorionenkonzentration 10^{-2} Mol/l, um die Bildung von Wasserstoffperoxyd, Carosäure, Peroxydischwefelsäure fast vollständig zu verhindern. Dies ist, was nachträglich betont werden soll, übrigens auch ein Zeichen dafür, daß in der Zone des Kathodenfalles kein Wasserstoffperoxyd gebildet wird, wie dies auch *Frost* und *Oldenburg*[10] nachgewiesen haben. Denn es ist sehr unwahrscheinlich, daß ein im Kathodenfall gebildetes Wasserstoffperoxyd beim Auftreffen auf die Flüssigkeitsoberfläche sich nur dann nach der Gleichung $H_2O_2 = H_2O + {}^1/_2\,O_2$ zersetzt, wenn die Lösung 10^{-2} Mol/l Chlorionen gelöst enthält.

3. Wie gezeigt wurde[6], bildet sich bei der G. E. von Arseniger Säure im Kathodenfall Arsenwasserstoff, dessen Entstehung nur über atomaren Wasserstoff möglich ist. Dieser Arsenwasserstoff wird durch atomaren Wasserstoff nach der Gleichung $AsH_3 + H = As + 2\,H_2$ wieder zersetzt. Es bildet sich an den Glaswänden des Elektrolysengefäßes ein Arsenspiegel.

4. Mit Zugrundelegung der Gleichungen findet man aus zwei Versuchen mit zwei verschiedenen Schwefelsäurekonzentrationen

$$\frac{dS_1}{dt} = k_{1\,1}c^\circ_{H_2SO_4} \cdot i,$$

$$\frac{dS_2}{dt} = k_{1\,2}c^\circ_{H_2SO_4} \cdot i.$$

Sind die Stromstärken in beiden Versuchen gleich, so hat man — die Konzentration in der Oberfläche c° ist $\sim$ Molarität m —:

$$dS_1/dS_2 = {}_1c^\circ_{H_2SO_4}/{}_2c^\circ_{H_2SO_4} = m_1/m_2 = S_1/S_2.$$

[10] *A. A. Frost* und *O. Oldenbourg*, J. Chem. Physics **4**, 642 (1936); J. Physic. Chem. **49**, 239 (1937).

Zur Prüfung dieser Beziehung sind eine 0,3 m und 1 m Schwefelsäure untersucht worden. Man findet in verschiedenen Zeitintervallen (Min.):

	10′	20′	40′	60′	
$m_1 = 0{,}36$	1,9	3,6	6,1	7,9	S_1
$m_2 = 1{,}0$	4,1	7,1	14,1	21	S_2
	0,46	0,51	0,43	0,37	S_1/S_2

$(S_1/S_2)_{\text{mittel}} = 0{,}41 \qquad m_1/m_2 = 0{,}36$

also eine genügende Übereinstimmung.

5. In der Entladung ist das *Balmer-Spektrum* sehr intensiv[11]. Wenn man die Bildung der Peroxydischwefelsäure nach der Reaktionsfolge b in einem konkreten Falle ausrechnet, so findet man die Zahl der pro Sek. die Oberfläche treffenden Wasserstoffatome 10^{18} sec/cm² bei einem Energieaufwand von 0,25 kW. Dieser Wert ist aber gleich dem, der sich ergibt, wenn eine Oxydationsreaktion zugrunde gelegt wird, die außer Zweifel über OH-Radikale verläuft.

6. Die Dissoziation des Wassers erfolgt nach der Gleichung

$$H_2O \rightleftarrows H + OH$$

mit der Einstellung des Gleichgewichtes.

$$K = \frac{p_H \cdot p_{OH}}{p_{H_2O}}.$$

Unter den Bedingungen der G. E. ist p_{H_2O} konstant. Hiermit ergibt sich

$$K' = p_H \cdot p_{OH}.$$

Diese Beziehung verlangt $p_H = p_{OH}$. Dies ist auch experimentell festgestellt, wie gerade unter 5 ausgeführt.

Nun finden *Bonhoeffer* und *Reichardt*[12], daß die thermische Spaltung des Wassers bei 1900° K nach der Gleichung

$$H_2O = {}^1/_2\, H_2 + OH$$

verläuft. Da unter den Bedingungen der G. E. unzweifelhaft Wasserstoffatome vorhanden sind, muß die Temperatur im Kathodenfall wesentlich höher sein. Um das experimentelle Ergebnis zu verstehen, nach dem die Partialdrucke p_H und p_{OH} gleich sind, muß angenommen werden, daß die Temperatur bei etwa 5000° liegen wird, bei der eine fast vollständige Dissoziation der H_2-Molekel in H-Atome vorliegt.

Freilich ist der Begriff „Temperatur" hier wesentlich zu modifizieren im Vergleich mit einem auf einer bestimmten Temperatur befindlichen Gas. Während im letzten Fall eine *Maxwell*-Verteilung der Geschwindigkeiten vorliegt, kann dies im Gebiete des Kathodenfalles unter den Be-

[11] *W. R. Cousins*, Z. physik. Chem., Abt. B 4, 440 (1929).
[12] *K. F. Bonhoeffer* und *H. Reichardt*, Z. physik. Chem. **139**, 75 (1928).

dingungen der G. E. nicht der Fall sein. Hier haben wir ein System mit einem in seinen Teilen recht unübersehbaren Temperaturfeld[13].

III. Wie vorstehende Ausführungen zeigen, ist demnach sicher im Entladungsgebiet eine hohe Konzentration von atomarem Wasserstoff vorhanden. Trotz der hohen Konzentration ist eine Reduktion *nicht* zu beobachten.

Untersucht wurden: 1. *Arsensäure.* Über das Verhalten wurde bereits (*Klemenc* und *Kohl*) berichtet[5]. Über die Reduktion von Arsensäure liegen mehrfache Untersuchungen vor[14].

2. *Cer(IV)-sulfat.* Es kann nur ganz geringfügige Reduktion beobachtet werden, die durch das gebildete Wasserstoffperoxyd erfolgt. Wir benützen dieses Verhalten, um die Konzentration des Wasserstoffperoxyds zur Zeit $t \to 0$ zu bestimmen[6, 15].

3. $K_3[Fe(CN)_6]$. Es erfolgt nur eine ganz geringfügige Reduktion, die sogar sehr scharf nachgewiesen werden konnte. Gibt man zur Lösung ein Fe(III)-salz, so müßte eine Reduktion des Hexacyanato-Fe(III)-komplexes durch Blaufärbung angezeigt werden. Die Reduktion des Fe(III)-salzes an der Kathode wird dadurch verhindert, daß diese mit einem Kolloidiumhäutchen umgeben ist, das den Übertritt von Fe(III)-ionen in die Lösung wirksam verhindert. Eine Glasfritte wäre dazu nicht geeignet.

4. $KMnO_4$. Es läßt sich keine merkliche Reduktion feststellen. Bei der Elektrolyse wird in neutraler Lösung eine geringe Reduktion beobachtet. Es bildet sich MnO_2 und Mn_2O_3 (weiteres siehe Dissertation *Kohl*[2]). Von einer ins einzelne gehenden Untersuchung wurde abgesehen.

5. $K_2Cr_2O_7$, CrO_3. Die hier beobachteten geringen Reduktionen sind lediglich auf das gebildete Wasserstoffperoxyd zurückzuführen. An der Kathode wird CrO_3 zu Chromichromat $Cr_2(CrO_4)_3$ reduziert. Gleiches muß natürlich auch mit $K_2Cr_2O_7$ geschehen[16].

IV. Zusammenfassend kann festgestellt werden:

1. Die Oxydation gelöster Stoffe verläuft bei der G. E. auf zwei Wegen:

a) $Fe^{++} + OH = Fe^{+++} + OH^-$ $\quad \Delta n = 1,$

b) $r\,OH = \frac{r}{2} H_2O + \frac{r}{4} O_2$ $\quad \Delta n = r.$

Nach b erfolgt eine effektive Aufnahme von Sauerstoff im System.

---

[13] *A. v. Engel* und *M. Steenbeck*, Gasentladungen, Bd. I, 1934, S. 164ff.

[14] *B. Neumann*, Chem.-Ztg. **30**, 33 (1906). — *B. B. Richardson*, Z. anorg. Chem. **84**, 282 (1914). — *L. W. McKay*, Chem.-Ztg. **14**, 599 (1890). — Ein ausführliches Referat über Reduktion zu AsH_3: *W. v. Lloyd*, Trans. Faraday Soc. **27**, 89 (1931).

[15] *L. M. Dennis* und *P. A. van der Meulen*, J. Amer. Chem. Soc. **37**, 1965 (1915). Über elektrolytische Reduktion von Cer(IV)-salzen ist anscheinend nichts bekannt. *Dennis* und *van der Meulen* haben sich zwar eingehend mit Cer(III)-salzen beschäftigt und ihre Oxydation an der Anode zu $Ce(OH)_4$ studiert, doch läßt sich aus den mitgeteilten Daten nichts über das Verhalten eines Cer(IV)-salzes an der Kathode ableiten.

[16] *F. Morges*, C. r. acad. sci., Paris **87**, 15 (1878). — *R. Ihle*, Z. physik. Chem. **22**, 120 (1897).

2. Beide Oxydationstypen lassen sich in einer Kurve darstellen, in welcher die Konzentration c° in Abhängigkeit von S/o_e aufgetragen wird. Die Steigung der Tangente im Koordinatenursprung hängt vom Wert Δn ab. Ist dieser Wert eine ganze Zahl, so ist der Oxydationsverlauf einheitlich, sonst nicht. Man braucht, um dies zu finden, eine Eichkurve. Am besten wählt man die, welche sich bei der Oxydation von Eisen(II)-sulfat ergibt, da hier $\Delta n = 1$ ist und der Oxydationsverlauf nur eindeutig sein kann.

3. Bei einem Energieaufwand von 0,25 kW beträgt die Zahl der H-Atome, welche die Oberfläche treffen, etwa 10^{18} sec/cm^2.

4. Es werden fünf reduzierbare Stoffe untersucht. In keinem Fall wird Reduktion beobachtet. Es wird demnach unter den Bedingungen der G. E. die Energie für den Vorgang $H = H^+ + e^-$ nicht aufgebracht. Diese Erkenntnis ist deshalb von Bedeutung, weil somit Oxydationen, die durch die Einwirkung von OH-Radikalen bewirkt werden, nicht durch H-Atome rückgängig gemacht werden können.

Vorstehende Untersuchungen sind unter Verwendung von Mitteln ausgeführt worden, die uns die *van 't Hoff-Stiftung* in Amsterdam zur Verfügung gestellt hat.

UV-spektroskopische Untersuchungen an Zuckern.

I. Mitteilung: Einwirkung von Natronlauge auf Acetoin und Dioxyaceton.

Von

F. Petuely und N. Meixner.

Aus dem Medizinisch-chemischen Institut der Universität Graz.

Mit 4 Abbildungen.

(Eingelangt am 29. Juli 1953. Vorgelegt in der Sitzung am 8. Okt. 1953.)

Es wird gezeigt, daß sich das Spektrum des Acetoins in Wasser beim Alkalisieren verändert und ein neuer Chromophor auftritt, der weitgehend dem Diacetyl entspricht. Daraus und aus Oxydationsversuchen mit *Tillmans*-Reagens wird geschlossen, daß das Alkali aus dem Acetoin das divalente Anion des entsprechenden Endiols bildet, das durch seine dem Diacetyl ähnliche Elektronenverteilung ein entsprechendes Spektrum liefert. Die Verschiebung des Spektrums ist durch Neutralisation rückgängig zu machen. Das Methyläthylketon zeigt bei Einwirkung von Lauge keine Verschiebung seiner Absorption. Bei dieser Verbindung weist das Enolat eine ähnliche Elektronenverteilung wie die Ausgangssubstanz auf. Die Absorption des Dioxyacetons wird durch Laugeneinwirkung ebenfalls in längerwellige Gebiete verlagert, wobei starke Erhöhung der Intensität eintritt. Es wird geschlossen, daß hierbei neben der Endiolatisierung auch Monomerisierungs- bzw. Dehydratisierungsvorgänge eine wesentliche Rolle spielen.

Bei der UV-spektroskopischen Untersuchung der Einwirkung von atronlauge auf Glucose[1] zeigte sich, daß ein ursprünglich sehr rasch ei 2780 Å gebildetes Maximum, das der Aldehydoglucose zugeordnet urde, in einem bestimmten Zeitintervall verschwand und dafür ein aximum bei 3125 Å sichtbar wurde. Da auf Grund theoretischer rwägungen dieses zweite Maximum von uns dem divalenten Anion s Endiols der Aldehydoform der Glucose zugeordnet wurde, war es

[1] *F. Petuely* und *N. Meixner*, Chem. Ber. (im Druck).

notwendig, an Hand einer einfachen Modellsubstanz eine ähnliche Verschiebung der Absorption zu demonstrieren. Auf Grund der Untersuchungen von *Saint-Maxen* und *Dureuil*[2] und von *E. Schauenstein*[3] ist bekannt, daß beim Brenzkatechin und bei der Ascorbinsäure die divalenten Anionen so absorbieren, als ob sie Dicarbonylverbindungen wären. Von den für unsere Modelluntersuchungen in Frage kommenden Oxyaldehyden bzw. Ketolen kam als eines der beständigsten Ketole vor allem das Acetoin in Frage, von dem auch die entsprechende Dicarbonylverbindung, das Diacetyl, leicht zugänglich ist. Verbindungen der Zuckerreihe, wie das Dioxyaceton und der Glycerinaldehyd, sind bei Alkalieinwirkung derartig unbeständig, daß sie als Modellsubstanzen nicht in Frage kamen, vor allem auch wegen der schweren Zugänglichkeit der entsprechenden Dicarbonylverbindung, dem Oxybrenztraubenaldehyd, der, wie einer von uns zeigen konnte, mit dem Glucoredukton im neutralen Medium in keinem Gleichgewicht steht, bzw. dessen Gleichgewicht sich unendlich langsam einstellt[4].

Das Absorptionsspektrum des Acetoins (Abb. 1, Kurve 1), das wie alle anderen Spektren mit einem *Beckman*-Quarzspektrophotometer vermessen wurde, weist ein Maximum bei 2725 Å auf. Der molare Extinktionskoeffizient ist niedriger, als man erwarten müßte. Die Gründe für diesen Umstand wurden von verschiedenen Autoren diskutiert. *Lowry* und *Baldwin*[5] diskutierten dieses Problem zuletzt und nahmen eine Dimerisation an, wobei sie der dimeren Form einen Cyclobutanring zuschreiben. *Dirscherl* und *Braun*[6] nahmen eine Dimerisation mit Hilfe von H-Brücken an, während *Kling*[7] eine innere Ketalbildung unter Auftreten eines Äthylenoxydringes vermutete. Alle diese Deutungen wurden auf Grund mehr oder minder schlüssiger experimenteller Daten aufgestellt, auf die hier nicht eingegangen werden kann. Unserer Ansicht nach kommen aber für die echten dimeren Produkte weder Cyclobutan- noch Äthylenoxydstrukturen in Frage. Auch die Dimerisation allein durch H-Brücken scheint uns als Grund für die beachtliche Stabilität der dimeren Produkte, insbesondere gegen Alkali (wie wir unten zeigen), nicht ausreichend. Wir glauben daher, daß die Dimerisation durch Ketalbildungen zwischen 2 Molekülen Acetoin zustande kommt. Dadurch entstehen unter Umständen, wenn beide Carbonylgruppen reagieren, Gebilde mit Sechserringen, die einerseits stabil und anderseits auch durch ihre Symmetrie optisch inaktiv sind, was für die Dimerisationsprodukte typisch ist (Formel V a)

---

[2] C. r. acad. sci., Paris **197**, 1411 (1933).
[3] Mh. Chem. **79**, 487 (1949).
[4] *F. Petuely* und *U. Künßberg*, Mh. Chem. **83**, 80 (1952).
[5] J. Chem. Soc. London **136**, 704 (1935).
[6] Ber. dtsch. chem. Ges. **63**, 416 (1930).
[7] C. r. acad. sci., Paris **140**, 1457 (1905).

Bei Zugabe eines gleichen Volumens 0,2 n NaOH zu 200 mg Acetoin n 100 ccm Wasser — sodaß also eine 0,1 n NaOH-Lösung resultierte — zeigte sich eine Verschiebung des Maximums von 2725 Å nach 2825 Å, wobei gleichzeitig die Extinktion ganz gering zunahm. An der Stelle des Maximums von 2725 Å zeigte sich keinerlei Andeutung des früheren Maximums, noch war das neue Maximum besonders flach (Abb. 1). Die neue Absorptionskurve ist in ihrem Verlaufe zwischen 2500 bis 3100 Å vollkommen identisch mit der Absorptionskurve des Diacetyls.

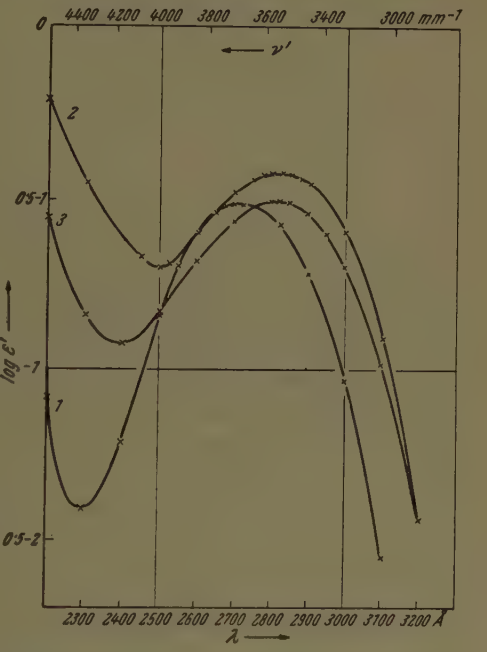


Abb. 1. Kurve *1*: 100 mg Acetoin in 100 ccm Wasser, Kurve *2*: 100 mg Acetoin in 100 ccm 0,1 n NaOH. Kurve *3*: 100 mg Diacetyl in 100 ccm Wasser.

Der Zeitverlauf der Entstehung des neuen Maximums wurde durch Beobachtung der Extinktion bei 2725 Å, 2825 Å und 2900 Å ermittelt. Obwohl die letztere Wellenlänge dem neuen Maximum nicht entspricht, so ist doch der Anstieg der Extinktion proportional dem Anstieg der Extinktion bei 2825 Å, mit dem Unterschied, daß die Extinktion eine wesentlich größere Veränderung erfährt, wodurch die Meßfehler weniger ins Gewicht fallen. Die Zeitkurven des Anstieges, die in Abb. 2 zu finden sind, sind geradlinig, und man darf daher annehmen, daß die zu dem neuen Maximum führende Reaktion eine Reaktion erster bzw. nullter Ordnung ist. Allerdings zeigen sie auf die Zeit Null extrapoliert eine höhere Basis, als der ursprünglichen Absorptionskurve des Acetoins entspricht. Das heißt, daß durch die Alkalieinwirkung auf das Acetoin in der Zeit Null eine Erhöhung der gesamten Absorption erfolgt ist. Diese Erhöhung erfolgt mit sehr großer Geschwindigkeit. Ähnliche Beobachtungen konnten wir auch am Methylthylketon anstellen (Abb. 3). Diese Verbindung, aus der das Acetoin durch Substitution eines H-Atoms durch OH hervorgeht, besitzt in wäßriger Lösung ebenfalls eine molare Absorption, die niedriger ist als erwartet. Auch sie zeigt beim Alkalisieren eine äußerst rasche Erhöhung der Gesamtabsorption, ohne daß eine darauffolgende bathochrome Verschiebung des Maximums, das bei 2675 Å liegt, zu beobachten ist.

Diese ungemein rasch erfolgende Absorptionserhöhung beim Acetoin und Methyläthylketon vermuten wir, analog den Erscheinungen bei der Glucose, auf eine Dehydratisierung von der in der Lösung vor-

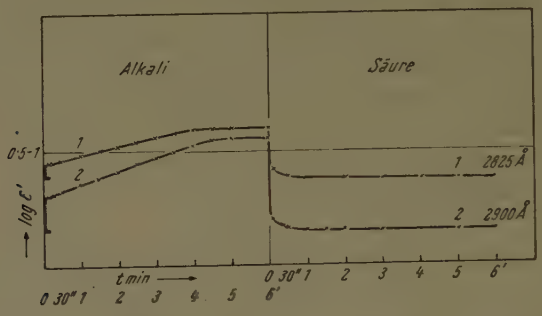


Abb. 2. Zeitkurve für die Einwirkung von NaOH auf Acetoin. Kurve *1*: Veränderung der Absorption bei 2825 A. Kurve *2*: Veränderung der Absorption bei 2900 A. Auf einen äußerst raschen initialen Anstieg erfolgt ein langsamer bis zum Erreichen des Endpunktes. Beim Ansäuern tritt mit äußerst großer Geschwindigkeit wiederum die ursprüngliche Absorption auf. Die hohe Basis der gemessenen Absorption wird durch das Überschneiden der beiden Absorptionskurven bedingt.

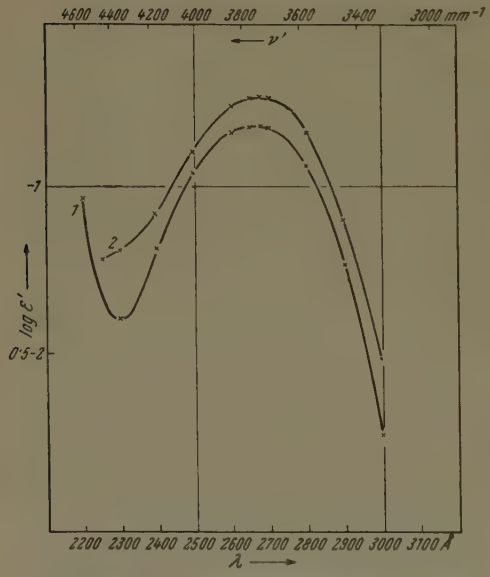
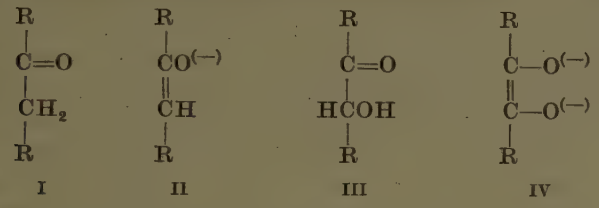


Abb. 3. Kurve *1*: 50 mg Methyläthylketon in 100 ccm Wasser. Kurve *2*: 50 mg Methyläthylketon in 100 ccm 0,1 n NaOH.

handenen Hydratform der Carbonylgruppe unter Einwirkung von NaOH zurückführen zu können. Allerdings ist nicht sicher auszuschließen, daß es sich um eine in dem gemessenen Spektralbereich gleichmäßig wirksame Erhöhung der Übergangshäufigkeit handelt. Dies kommt bei der Glucose sicher nicht in Frage.

Daß es sich vorerst nicht um eine Veränderung der Struktur bzw. um das Auftreten eines neuen Chromophors handelt, wie man vielleicht erwarten könnte (Formel I und II), darf man aus der überaus großen Geschwindigkeit dieser Reaktion schließen. Es besteht nämlich kein Grund anzunehmen, daß die Enolatisierung eine wesentlich rascher ablaufende Reaktion als die Endiolatisierung darstellt (Formel III und IV). Diese benötigt aber mehrere Minuten, wie aus Abb. 2 zu sehen ist. Übrigens

eigt auch die Extinktion des Maximums des Methyläthylketons eine ehr geringe, langsam verlaufende Erhöhung, die vielleicht analog der Erscheinung beim Acetoin als Enolatisierung aufzufassen ist, wobei der ermutlich neu entstehende Chromophor (Formel II) aber bei der leichen Wellenlänge wie die Carbonylverbindung (Formel I) selektive bsorption erkennen läßt, wodurch er nicht unterscheidbar ist.



I II III IV

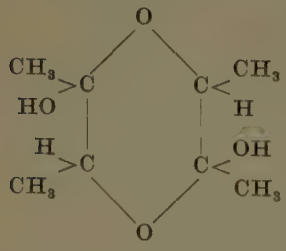
Der Umstand der Verschiebung des Carbonylmaximums bzw. die ntstehung eines neuen Maximums beim Acetoin, nicht aber beim ethyläthylketon beweist, daß es sich um eine spezifische Reaktion er Gruppe R—CHOH—CO—R handelt. Da die Verschiebung eine eaktion darstellt, die nicht im Moment des Alkalisierens auftritt, ist rwiesen, daß es sich nicht um eine alkalibedingte bathochrome Verchiebung des Überganges handelt. Offenbar läuft eine chemische eaktion, die zu einer neuen Substanz mit einem anderen Chromophor ls der der Ausgangssubstanz führt, ab. Es ist bemerkenswert, daß sich ie Dauer der Reaktion mit einem von uns beobachteten gleichen Vorgang ei der Glucose und der vermuteten Enolatisierung beim Methyläthyleton deckt.

Neutralisiert man das Reaktionsgemisch, so findet man eine rückufige hypsochrome Verschiebung des Maximums und es bildet sich it sehr großer Geschwindigkeit wiederum die Verbindung mit dem hromophor zurück, der bei 2725 Å absorbiert (Abb. 1 und 2). Auch rniedrigt sich, sowohl beim Acetoin als auch beim Methyläthylketon, ieder die Absorption auf den Ausgangswert, das heißt es tritt wahrheinlich wieder Hydratisierung auf.

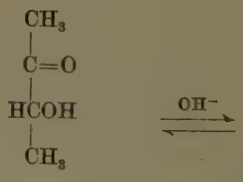
Wenn man eine entsprechende Menge Acetoin in Natriumhydroxyd it *Tillmans*-Reagens (2,6-Dichlorphenol-indophenol) titriert, so findet an einen sehr kleinen Verbrauch dieses Reagens, der aber durchaus er gemessenen Extinktion des neuen Chromophors entspricht, das heißt so, daß die neu entstehende Verbindung mit *Tillmans*-Reagens im kalischen Medium oxydabel ist. Bemerkenswert ist, daß bei Alkalinwirkung die Extinktion des neuen Chromophors nicht wesentlich rößer ist als die des Ausgangschromophors. Die Umwandlung in den euen Chromophor erfolgt offensichtlich mit mindestens 95%iger Ausute, da die neue Absorptionskurve im Bereich des alten Chromophors

vollständig parallel der Diacetylkurve läuft, das heißt also, daß an dieser Stelle keine andere Absorption, die größer als die Fehlergrenze von Messung und Maßstab ist, vorhanden sein kann. Diese Fehler betragen aber nicht mehr als 5%. Dies kommt, wie schon beschrieben, auch beim Neutralisieren zum Ausdruck, wobei die ursprüngliche Extinktion erhalten wird und bedeutet, daß die 0,1 n NaOH nicht imstande ist, aus der oder den dimeren Formen des Acetoins die monomere Form zu bilden. Dieser Vorgang tritt, wie der eine von uns zeigen konnte[8], in ähnlicher Form bei den Zuckern auf, deren Acetalring von Lauge ebenfalls nur langsam geöffnet wird. Ausdruck dieser langsamen Öffnung ist auch der relativ geringe Verbrauch an *Tillmans*-Reagens, der jedoch bei länger dauernder Titration konstant ansteigt. Hinzuzufügen ist, daß mit konzentrierteren Laugen die Titration des Acetoins mit *Tillmans*-Reagens zwar schleppend, aber mit wesentlich höherer Ausbeute möglich ist, das heißt, daß die konzentrierteren Laugen imstande sind, mit entsprechend größerer Geschwindigkeit die Monomerisierung bzw. die darauffolgende Endiolatisierung zu bewirken.

Zur Erklärung der geschilderten Beobachtung, nämlich der Verschiebung der selektiven Absorption des Acetoins durch Natriumhydroxyd von 2725 Å nach 2825 Å und der Titrierbarkeit mit *Tillmans*-Reagens in Gegenwart von Natriumhydroxyd kann man nur die Endiolatisierung des Acetoins (Formel V) annehmen, da es in der Form des divalenten Endiolats (Formel VI) durch *Tillmans*-Reagens oxydierbar ist. Beispiele für diese Eigenschaft von Endiolaten liegen in der Literatur zahlreich vor (*Euler* und *Hasselquist*[9]).

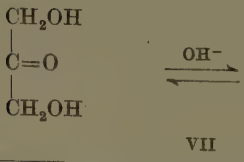


Va

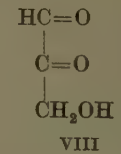


Acetoin. V

Endiolat des Acetoins. VI



VII



VIII

[8] *F. Petuely*, Angew. Chem. **65**, 268 (1953).

[9] Reduktone. Sammlung chemischer und chemisch-technischer Vorträge Neue Folge Heft 50, Stuttgart 1950.

Auf Grund dieser Ergebnisse war es reizvoll, das Dioxyaceton bei Einwirkung von Lauge in seinem spektroskopischen Verhalten zu untersuchen. Abb. 4, Kurve 1 zeigt die Absorption von 100 mg Dioxyaceton in 100 ccm Wasser, die ein Maximum bei 2730 Å aufweist. Die Extinktion ist geringer als man erwarten kann, das heißt also, daß auch das Dioxyaceton in wäßriger Lösung teilweise dimerisiert bzw. eventuell hydratisiert. Bei Zugabe von Alkali erfolgt jedoch eine derart rasche Erhöhung der Extinktion und Gelbfärbung der Lösung, daß eine Messung unmöglich ist. Um aber wenigstens annähernde Ergebnisse zu erhalten, wurde eine Lösung von 10 mg Dioxyaceton in 100 ccm Wasser bei Gegenwart von 0,1 n NaOH aufgenommen, wobei der gemessene Bereich mit möglichst großer Geschwindigkeit durchmessen wurde. Die hierbei gewonnene Absorptionskurve wurde während der Erhöhung der Extinktion gemessen und ihre Abschnitte sind daher nicht übereinstimmend. Sie besitzt daher nur orientierenden Wert. Wichtig und interessant ist jedoch, daß ebenfalls eine Verschiebung der selektiven Absorption erfolgt ist. Der neue Chromophor absorbiert etwa bei 2900 Å und die molare Absorption ist wesentlich höher als die der neutralen Lösung. Diese Beobachtungen zeigen also, daß auch das Dioxyaceton im alkalischen Medium mit relativ großer Geschwindigkeit in das entsprechende Endiolat (Formel VII) übergeht, das in seiner selektiven Absorption dem Oxybrenztraubenaldehyd (Formel VIII) entsprechen muß. Interessant ist die beträchtliche Zunahme der Extinktion. Diese wäre allein durch die Endiolatisierung nicht erklärbar, da bei dieser Reaktion und auch bei einer eventuellen Oxydation durch den Luftsauerstoff Chromophore entstehen, deren Übergangshäufigkeit sich sicher vom Dioxyaceton nicht so wesentlich unterscheiden, daß eine derartige Er-

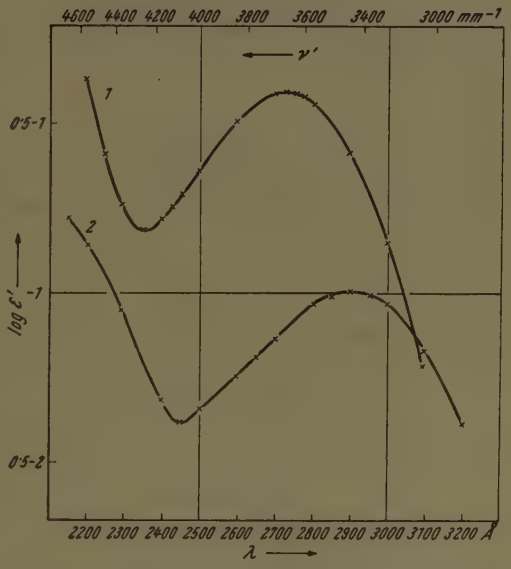


Abb. 4. Kurve *1*: 100 mg Dioxyaceton in 100 ccm Wasser. Kurve *2*: 10 mg Dioxyaceton in 100 ccm 0,1 n NaOH. Diese Kurve stellt keine ruhende Absorption dar, sondern wurde unmittelbar nach dem Alkalisieren möglichst rasch vermessen, wobei keine Zeitkorrekturen angebracht werden konnten.

höhung der Extinktion resultiert. Man muß also schließen, daß die im gemessenen Bereich nicht selektiv absorbierenden Formen des Dioxyacetons in selektiv absorbierende Formen übergehen. Das kann durch Monomerisierung und Dehydratisierung erfolgen. Im Falle der Monomerisierung handelt es sich sicher um die Spaltung von Halbacetalbindungen. Da auf Grund unserer Beobachtungen am Acetoin und an der Glucose solche Halbacetalbindungen durch NaOH nur langsam gelöst werden, liegt die Vermutung nahe, daß die monomere Form des Dioxyacetons in relativ großem Maße hydratisiert ist, daß also neben dem Endiolatisierungsvorgang beim Alkalisieren maßgeblich Dehydratisierungsvorgänge auftreten.

Zur Chemie von Polyhalocyclohexanen. Mitteilung XXIV[1]: 1,2,3,4,5,6-Hexachlor-cyclohexan vom Schmp. 88—89°.

(ζ-Isomeres der Konfiguration e.e.p.e.p.p.)

Von

R. Riemschneider, M. Spät, W. Rausch und **E. Böttger**[2].

Aus der Freien Universität Berlin-Dahlem.

(Eingelangt am 2. Juli 1953. Vorgelegt in der Sitzung am 8. Oktober 1953.)

Um das für unsere chemischen und toxikologischen Untersuchungen über α-, β-, γ-, δ- und ε-1,2,3,4,5,6-Hexachlor-cyclohexan (α- bis ε-I) notwendige Ausgangsmaterial bereitzustellen, haben wir in den Jahren 1947 bis 1952 häufig Benzol-Chlorierungsprodukte der fraktionierten Kristallisation unterworfen. Die δ-I-reichen Anteile waren in jedem Falle stark von verhältnismäßig schwer abtrennbaren „Nebenprodukten" begleitet[3]. Da diese „Nebenprodukte" eines oder mehrere noch unbekannter I-Isomerer enthalten konnten, haben wir die bei der Isolierung von δ-I anfallenden Öle und Mutterlaugen-Rückstände aller δ-I-reichen Fraktionen gesammelt (1050 g aus 16 Zerlegungsversuchen) und in Portionen von je 10 bis 12 g nach der Methode vom *Ramsey* und Mitarbeitern[4] chromatographiert (nachdem zuvor in einigen Fällen zur Entfernung eines Teiles

[1] Mitt. XXIII, Z. Naturforsch. 8 b, H. 12 (1953).

[2] *Anschrift für den Schriftverkehr:* Doz. Dr. *R. Riemschneider*, Berlin Charlottenburg 9, Bolivarallee 8.

[3] *R. Riemschneider*, 9. Beih., 1. Erg.-Bd. zur „Pharmazie" **1950**, S. 750, 751, 741. — Hinsichtlich des sog. „ζ-I" vgl. ebenda S. 737, 746, 751—754.

[4] *L. L. Ramsey* und *W. I. Patterson*, J. Assoc. Agric. Chemists **29**, 33 (1946). Vgl. auch Mitt. XX dieser Reihe[5].

der Hepta- und Oktachlorcyclohexane eine kurzzeitige Behandlung mit 0,01 n Alkali erfolgt war). Insgesamt konnten in zirka 190 Absorptionsversuchen 1,3 g eines bei 88 bis 89° schmelzenden $C_6H_6Cl_6$-Isomeren gewonnen werden.

$C_6H_6Cl_6$ (291) Ber. C 24,8, H 2,08, Cl 73,1.
Gef. C 24,7, H 2,00, Cl 73,2.

Das neue Isomere gehört zur 1,2,3,4,5,6-Reihe, da es beim Erwärmen mit Zn in Wasser unter Abspaltung von 6 Cl in Benzol übergeht und bei der Behandlung mit Alkali unter Bildung von Trichlorbenzolen reagiert (Abspaltung von 3 HCl).

Aus dem bei der Einwirkung von flüssigem Chlor auf I vom Schmp. 88 bis 89° *im Einschlußrohr* erhaltenen Reaktionsprodukt ließ sich nur 1,1,2,2,3,4,4,5,6-Enneachlor-cyclohexan vom Schmp. 95° (II der Konfiguration ep. ep. e. ep. e. e), nicht aber β-1,1,2,3,4,4,5,6-Oktachlorcyclohexan vom Schmp. 260° (β-III der Konfiguration ep. e. e. ep. e. e) isolieren. Kurzzeitige Chlorierung des neuen I-Isomeren *im offenen Gefäß* in CCl_4 führte zu einem Öl, aus dem mittels Chromatographischer Absorption δ-1,1,2,3,4,5,6-Heptachlor-cyclohexan vom Schmp. 138 bis 140° (δ-IV der Konfiguration ep. e. e. p. p. e) und α-1,1,2,3,4,4,5,6-Oktachlor-cyclohexan vom Schmp. 93° (α-III der Konfiguration ep. e. e. ep. . e. p) gewonnen werden konnten. *I vom Schmp. 88 bis 89° besitzt also die e. e. p. e. p. p-Konfiguration.* Vgl. auch Tafel 1.

Tafel 1.

$C_6H_6Cl_6$ vom Schmp. 88 bis 89°
(e. e. p. e. p. p)

↓

δ-$C_6H_5Cl_7$ vom Schmp. 138 bis 140° (δ-IV)
(ep. e. e. p. p. e)[5]

↓

α-$C_6H_4Cl_8$ vom Schmp. 93° (α-III)
(ep. e. e. ep. e. p)[5]

Über die Einwirkung von l-Brucin auf I vom Schmp. 88 bis 89° werden wir an anderer Stelle berichten; dieser Versuch ist für das Problem der „Conversion" des Cyclohexan-Sessels von besonderer Bedeutung.

I vom Schmp. 88 bis 89° zeigte im Petrischalenfilmtest *keine* insektizide Wirksamkeit auf *Drosophila melanogaster* M. und *Musca domestica* L.

[5] Mitt. XX, Ann. Chem. **580**, 191 (1953); Mitt. XXVII, Mh. Chem. **84**, 512 (1953); Mitt. III und V, Z. Naturforsch. **5b**, 307 (1950), **6b**, 410 (1951).

Das sechste I-Isomere bezeichnen wir nach Sicherstellung seiner Konfiguration als ζ-1,2,3,4,5,6-Hexachlor-cyclohexan (ζ-I); der Buchstabe ζ ist *nicht* mehr vergeben, seitdem das früher als ζ-I angesehene[6] Isomere als α-1,1,2,4,4,5-Hexachlor-cyclohexan identifiziert worden ist[7].

Die Chlorierungen sowie die Zinkstaub- und Alkalibehandlungen haben wir in der in anderen Mitteilungen dieser Reihe[5] beschriebenen Weise durchgeführt, allerdings mit wesentlich kleineren Substanzmengen.

---

[6] *O. Bastiansen* und *O. Hassel*, Acta Chem. Scand. **1**, 683 (1947). Vgl. auch Chem. Abstr. **45**, 7030 (1951) und l. c. Fußnote 3.

[7] *R. Riemschneider*, Z. Naturforsch. **6 b**, 48, 339 (1951); *S. Calingaert A. J. Kolka* und *H. O. Orloff*, P. Amer. Chem. Soc. **73**, 2359 (1951); Chem. Abstr. **45**, 7030 (1951).

Herausgeber: Akademie der Wissenschaften, Wien I, Dr.-Ignaz-Seipel-Platz 2. — Verlag: Springer-Verlag, Wien I, Mölkerbastei 5. — Für den Inhalt verantwortlich: Prof. Dr. F. Galinovsky, Wien IX, Währingerstraße 38. — Druck: Manzsche Buchdruckerei, Wien IX, Lustkandlgasse 52.

Fortsetzung von der II. Umschlagseite.

Seite

Maschka, A. Kinetische Bestimmung der Hydrolysenkonstante von Nitrosylschwefelsäure 872

Schmid, H. und R. Pfeifer. Kinetik und Mechanismus der Diazotierung. V..... 829

Schmid, H. und R. Pfeifer. Kinetik und Mechanismus der Diazotierung. VI. 842

Wildermuth, K. Zur physikalischen Interpretation der in Mehrelektronensystemen (He, H_2^+, H_2) auftretenden Kräfte 956

Organische Chemie und Biochemie.

Arh-Lipovac, K. und R. Seiwerth. Über δ-Conicein. 1-Aza-bicyclo-[0,3,4]-nonan..... 992

Bretschneider, H. und H. Hörmann. ω-Azidoacetophenone und ihre katalytische Reduktion 1021

Bretschneider, H. und H. Hörmann. Eine Synthese des d,l-erythro-Phenylserinols 1033

Bretschneider, H. und N. Karpitschka. Zur Stellungsisomerisierung beim Umsatz von Halohydrinen mit NaN_3 und Darstellung des 1-Phenyl-1-amino-2,3-propandiols 1043

Holzer, K. und A. Zinke. Über die Bitterstoffe der Zichorie (Cichorium intybus L.). II. Mitt. 901

Hromatka, O. und C. Skopalik. Versuche zur Synthese von Muskelrelaxantien 919

Klamann, D. Kationen-katalysierte Reaktionen von Carbonsäureamiden 925

Petuely, F. und N. Meixner. UV-spektroskopische Untersuchungen an Zuckern. II. Mitt. 1061

Prey, V., E. Waldmann und W. Krzandalsky. Über den alkalischen Abbau von Hemicellulosen. II. Mitt. 888

Riemschneider, R. Kondensationen mit halogenierten Aldehyden. Mitt. X: α-Thienylrhodanid und Chloral..... 883

Riemschneider, R., M. Spät, W. Rausch und E. Böttger. Zur Chemie von Polyhalocyclohexanen. Mitt. XXIV: 1,2,3,4,5,6-Hexachlor-cyclohexan vom Schmp. 88—89° 1068

Schlögl, K. und H. Fabitschowitz. Konstitutionsermittlung von Peptiden. VI. Lysylpeptide..... 937

Siegel, A. und H. Keckeis. Über eine modifizierte Form der Reformatski-Reaktion 910

Sverak, L., O. Suschny und E. Broda. Fortschritte bei der Herstellung radioaktiver Zucker 931

Tuppy, H. Über die enzymatische Spezifität der bakteriellen Proteinase, die Ovalbumin in Plakalbumin verwandelt 996

Tuppy, H. und H. Michl. Über die chemische Struktur des Oxytocins 1011

Wessely, F. und E. Schinzel. Über die Oxydation von Phenolen mit Diacylperoxyden. II. 969

Acta Chemica Scandinavica

Herausgegeben von den chemischen Gesellschaften in Dänemark, Finnland, Norwegen und Schweden

Redakteure:

J. A. Christiansen, A. I. Virtanen, O. Hassel und Karl Myrbäck

Sekretär:

Fil. lic. Gunnar Neumüller, Biokemiska Institutet, Stockholm Va, Schweden

Redaktionsausschüsse:

Dänemark: J. A. Christiansen (Pres.), N. Bjerrum, S. K. Hagen, K. A. Jensen, A. Langseth, K. Linderstrøm-Lang, K. J. Pedersen. — Finnland: A. I. Virtanen (Pres.), K. Buch, P. Ekwall, S. Kilpi, N. J. Toivonen, E. Tommila. — Norwegen: O. Hassel (Pres.), A. Følling, M. G. Raeder, N. A. Sørensen. — Schweden: K. Myrbäck (Pres.), E. Adler, H. Erdtman, J. A. Hedvall, G. Hägg, E. Larsson, H. Theorell, A. Tiselius, A. Ölander.

Band 1 (1947) 973 Seiten, **Band 2** (1948) 961 Seiten,
Band 3 (1949) 1479 Seiten, **Band 4** (1950) 1634 Seiten,
Band 5 (1951) 1442 Seiten, **Band 6** (1952) 1590 Seiten.

Bezugspreis pro Jahr $ 8.50 zuzüglich Postgebühren

Von den bisher erschienenen Bänden ist nur eine geringe Restauflage erhältlich. Bestellungen können durch jede Buchhandlung oder bei Einar Munksgaard, Nörregade 6, Kopenhagen, Dänemark, erfolgen.

Recueil des travaux chimiques des Pays-Bas

Fondé en 1882 par

W. A. van Dorp, A. P. N. Franchimont, S. Hoogewerff, E. Mulder et A. C. Oudemans

Herausgegeben von der Niederländischen Chemischen Gesellschaft

Das „Recueil des travaux chimiques des Pays-Bas" nimmt zum Abdruck im allgemeinen nur Mitteilungen von Mitgliedern der Niederländischen Chemischen Gesellschaft, die gleichzeitig Bezieher des Recueil sind, an. Um Mitglied dieser Gesellschaft zu werden, wende man sich an das Sekretariat: Lange Voorhout 5, Hag.

Das Recueil enthält in deutscher, englischer oder französischer Sprache verfaßte Arbeiten und erscheint möglichst alle Monate (am 15. jedes Monates) außer im September in Heften von wechselndem Umfang. Man abonniert bei D. B. Centen's Uitgeversmaatschappij, 1e Weteringplantsoen 8, Amsterdam, und bei allen Buchhandlungen der Niederlande und des Auslandes. Der Bezugspreis beträgt 25.— Gulden für die Niederlande und 26.50 Gulden für das Ausland. Der Verfasser erhält 75 Sonderabdrucke seiner Arbeit kostenlos. Büro der Redaktion: Lange Voorhout 5, Hag.

Zu beziehen durch jede Buchhandlung

Printed in Austria